



Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme : étude CECILE

Emilie Cordina-Duverger

► To cite this version:

Emilie Cordina-Duverger. Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme : étude CECILE. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2015. Français. NNT : 2015PA11T015 . tel-01207495

HAL Id: tel-01207495

<https://theses.hal.science/tel-01207495>

Submitted on 1 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI

Champ disciplinaire: Epidémiologie
Ecole Doctorale de rattachement: ED 420

Présentée et soutenue publiquement le 30 mars 2015

par

Emilie CORDINA-DUVERGER

Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme: Etude CECILE

Thèse dirigée par Mr Pascal GUENEL

Composition du jury :

<i>Directeur de thèse :</i>	Mr Pascal GUENEL
<i>Président du jury :</i>	Mr Jean BOUYER
<i>Rapporteurs :</i>	Mme Anne GOMPEL
	Mme Isabelle BALDI
<i>Examineurs :</i>	Mme Florence MOLINIE
	Mme Geneviève PLU-BUREAU

A José, mon grand-père

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier mon directeur de thèse, Pascal Guénel, qui m'a dans un premier temps encadrée lors de mon stage de Master, pour ensuite me proposer ce travail de thèse. Je le remercie pour la confiance qu'il m'a accordée, pour la grande autonomie qu'il m'a laissée, et pour m'avoir fait bénéficier de ses connaissances et de son expérience.

Je souhaite remercier tous les membres du jury d'avoir accepté de venir juger mon travail de thèse. Merci à mesdames Anne Gompel et Isabelle Baldi de m'avoir fait l'honneur d'accepter de rapporter cette thèse. Merci pour le temps qu'elles ont consacré à sa lecture et merci pour leurs remarques et leurs conseils enrichissants. Merci à mesdames Florence Molinié et Geneviève Plu-Bureau d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Enfin, je remercie vivement Jean Bouyer, directeur de l'école doctorale, pour son soutien tout au long de ma thèse et je le remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je tiens également à remercier Audrey Bourgeois, secrétaire de l'école doctorale pour sa disponibilité et sa gentillesse.

Je tiens ensuite à remercier Jacqueline Clavel de m'avoir accepté au sein de son laboratoire, de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de réaliser cette reconversion professionnelle dans les meilleures conditions. Je remercie également Mme Leïla Ben-Jannette, responsable des ressources humaines, de m'avoir permis de choisir ma voie et d'avoir soutenu cette reconversion.

Je remercie bien sur tous mes collègues, passés et présents, ils ont tous de loin ou de près participé à cette thèse...

Je remercie tous mes ex-collègues de Pasteur, lors de mes années «paillasse», en particulier Pascal Pineau qui m'a initié à la recherche en cancérologie et m'a tant appris. Je lui serai toujours reconnaissante pour son soutien pendant ces longues années et ces moments de galère. Un merci à Agnès Marchio pour sa gentillesse et tout ce qu'elle m'a enseigné. Et bien sûr, mes copines de labo, Nadine, Delphine C... Les PCRs, la culture cell, les minipreps et les western blot à la chaîne ne me manquent pas, mais nos fous rires et coups de gueule quotidiens si! Et par extension... Delphine G, qui m'a elle aussi toujours soutenue et encouragé dans cette thèse!

Je remercie tous les membres de l'équipe 6 (ex et nouvelle) du CESP, pour leur bonne humeur, c'est un réel plaisir de travailler dans ces conditions! Un merci particulier à mes nombreuses co-

bureau, Anaïs, Antoinette, Thérèse, Florence G, Marie. Merci à Antoinette pour la préparation des données de CECILE, merci Marie de ne pas m'avoir abandonnée lorsqu'il fallait fouiller dans les dossiers papiers et surtout un grand merci d'avoir fait scanner tout ça par la suite! Bravo et merci aussi de m'avoir supporté (dans tous les sens du terme) pendant l'écriture de ce manuscrit... Merci à Stéphanie et à Laurent pour leurs précieux conseils statistiques. Merci à Florence M. de m'avoir encadrée à mes tous débuts et un grand merci à Isabelle de m'avoir initié à l'épidémiologie à travers les TD du DU SSV. En plus de m'avoir appris les bases de l'épidémiologie, elle m'a aussi donné confiance en moi et en ma capacité à réussir cette reconversion. Merci à Thérèse pour ses conseils avisés, ses relectures de papiers et nos longues discussions boulot, grossesses, bébés... Merci à Soumaya pour son soutien, nos papotages autour d'un thé, et pour ses samoussas! Et surtout, du courage pour sa thèse qui débute. Enfin, merci à mes autres co-thésards au soleil, Jonathan, Claude, pour leurs longues discussions de thèse et autres!

Ce travail repose sur les données de l'étude CECILE, ainsi, je tiens à remercier toutes les participantes. Tout cela ne serait pas possible sans elles.

Un grand merci à mes parents, qui m'ont toujours soutenue et encouragée dans mes choix, je leur dois mon envie d'apprendre et de toujours progresser. Merci papa pour les corrections! Merci à toute ma famille, mes tantes, pour leur soutien. J'ai une pensée particulière pour mon grand-père José, ancien directeur d'école, pour qui les études étaient si importantes, il aurait été si fier de me voir arriver jusque-là... Merci aussi à tous les amis qui m'ont encouragé quand le moral baissait, Chloé, Sandrine, et surtout mes copines de Montrouge, Mylène et Claire!

Cette thèse aura aussi été pour moi le moment d'agrandir la famille, après Axel, Maxime est arrivé parmi nous. Merci à Jean-Yves, un mari et un père formidable, toujours là... qui a supporté les sautes d'humeur, et les états d'âme d'une maman thésarde débordée par une très longue thèse.

Résumé

Contexte : Il est établi que les traitements hormonaux de la ménopause à base d'estroprogestatifs augmentent le risque de cancer du sein, mais ce risque pourrait varier selon les types de progestatifs utilisés. Par ailleurs, le rôle des traitements à base de progestatifs seuls dans le cancer du sein a été peu étudié. Du fait des particularités françaises dans la prescription de ces traitements, nous avons analysé le risque de cancer du sein en fonction des types de traitement hormonaux prescrits chez les femmes en France.

Le surpoids et l'obésité sont associés à une diminution du risque de cancer du sein en préménopause, mais augmentent le risque en période post-ménopausique. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas complètement élucidés et des questions restent en suspens quant au rôle du gain de poids à différentes périodes de la vie.

Méthodes : Ce travail porte sur les données d'une étude cas-témoins réalisée en population générale en France, incluant 1232 cas et 1317 témoins recrutés chez les femmes des deux départements d'Ille-et-Vilaine et de Côte d'Or, entre 2005 et 2007. Des informations détaillées sur l'utilisation des traitements hormonaux, sur le poids à différentes périodes de la vie et sur diverses caractéristiques reproductives et médicales ont été obtenues au cours d'entretiens en face-à-face. Les odds ratios et intervalles de confiance à 95% après ajustement sur les facteurs de risque du cancer du sein ont été calculés à l'aide de modèles de régression logistique. Des analyses de trajectoires d'indice de masse corporelle entre l'âge de 20 ans et l'âge au moment du diagnostic ont été pratiquées.

Résultats : Le risque de cancer du sein était augmenté chez les utilisatrices de progestatifs de synthèse combinés ou non avec un estrogène. Ce risque était restreint à la prise récente du traitement hormonal et augmentait avec la durée d'utilisation. A l'inverse, les traitements à base de progestérone naturelle n'étaient pas associés à une augmentation du risque de cancer du sein.

Chez les femmes non ménopausées, un IMC élevé et un gain de poids antérieur étaient associés à une diminution du risque de cancer du sein. Chez les femmes ménopausées, seul un gain de poids dans la période précédant la ménopause (entre 40 et 50 ans) était associé à une augmentation du risque de cancer du sein. Cette association était plus marquée chez les femmes maigres à 20 ans ($IMC \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$), ou chez les femmes plus âgées.

Conclusion : Ce travail confirme d'une part les effets cancérogènes des traitements hormonaux à base de progestatifs de synthèse, et d'autre part l'absence d'effet délétère de la progestérone naturelle sur le risque de cancer du sein. L'utilisation de progestérone naturelle doit toutefois être évaluée au regard des bénéfices et des risques qu'elle peut entraîner.

Nous avons également pu préciser les relations existant entre le gain de poids et le risque de cancer du sein, et suggéré qu'un gain de poids pendant la période précédant la ménopause pouvait être plus favorable à la survenue de cancer du sein en post-ménopause.

MOTS-CLES : Cancer du sein, Traitements hormonaux, Progestérone, IMC, Gain de poids, Ménopause, Etude cas-témoin

Abstract

Background: There is evidence that menopausal combined estrogen-progestagen therapy increases the risk of breast cancer, but the risk may vary depending on the types of progestagen used. Moreover, the role of progestagen-only therapy in breast cancer has been little studied. Because of French specificities in prescribing these treatments, we analyzed the risk of breast cancer based on these different types of hormone treatment prescribed among women in France.

Overweight and obesity are associated with a reduced risk of premenopausal breast cancer, but increase the risk in postmenopausal period. The underlying mechanisms are not fully understood, and questions remain about the role of weight gain in different periods of life.

Methods: This work relates on data from a case-control study in the general population in France, including 1232 cases and 1317 controls recruited among women in two departments of *Ille-et-Vilaine* and *Côte d'Or*, between 2005 and 2007. Detailed information on hormonal treatments use, on weight at different periods of life and various reproductive and medical characteristics were obtained during a face-to-face interview. Odds ratios and 95% confidence intervals after adjustment for breast cancer risk factors were calculated using logistic regression models. Analyses of BMI trajectories between the age of 20 and the age at diagnosis were performed.

Results: The risk of breast cancer was increased in users of synthetic progestagen combined or not combined with an estrogen. This risk was restricted to the recent use of the hormone treatment and increased with the duration of use. Conversely, the natural progesterone based treatment was not associated with an increased risk of breast cancer.

In premenopausal women, higher BMI and a previous weight gain were associated with a decreased risk of breast cancer. In postmenopausal women, only weight gain in the period preceding the menopause (40 to 50 years) was associated with an increased risk of breast cancer. This association was stronger among women who were lean women at the age of 20 ($IMC \leq 18.5 \text{ kg / m}^2$), or in older women.

Conclusion: This study confirms the carcinogenic effects of hormonal treatments with synthetic progestagen, and the absence of deleterious effects of natural progesterone on breast cancer risk. However, the use of natural progesterone must be evaluated according to the benefits and risks that may result.

We could also clarify the relationship between weight gain and the risk of breast cancer, and suggested that weight gain during the period before menopause could be more favorable to the occurrence of breast cancer in post-menopausal .

KEYWORDS: Breast cancer, hormonal therapy, Progesterone, BMI, weight gain, Menopause, case-control study

Valorisation scientifique

Articles scientifiques soumis en lien avec le travail doctoral

Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, et al.
Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France.
PLoS One. 2013 Nov 1;8(11):e78016

Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, et al.
Weight and weight changes throughout life and post-menopausal risk of breast cancer
Soumis à BMC Cancer le 8 octobre 2014

Articles à soumettre en lien avec le travail doctoral

Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, et al.
BMI, weight changes and risk of breast cancer: a Case-Control Study among Pre-Menopausal Women in France.

Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, et al.
Progestagen-only use and risk of breast cancer: a Case-Control Study among Women in France.

Articles scientifiques en dehors du travail de thèse (préparation de données)

Rudolph A, Milne RL, ... Cordina-Duverger E, et al.
Investigation of gene-environment interactions between 47 newly identified breast cancer susceptibility loci and environmental risk factors.
Int J Cancer. 2014 Sep 16

Truong T, Liquet B, Menegaux F, Plancoulaine S, Laurent-Puig P, Mulot C, Cordina-Duverger E, et al.
Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms.
Endocr Relat Cancer. 2014 Aug;21(4):629-38.

Johnson N, Dudbridge F, ... Cordina E, et al.
Genetic variation at CYP3A is associated with age at menarche and breast cancer risk: a case-control study. Breast Cancer Res. 2014 May 26;16(3)

Schoeps A, Rudolph A, ... Cordina-Duverger E, et al.
Identification of new genetic susceptibility loci for breast cancer through consideration of gene-environment interactions.
Genet Epidemiol. 2014 Jan;38(1):84-93.

Rudolph A, Hein R, ...Cordina-Duverger E, et al.
Genetic modifiers of menopausal hormone replacement therapy and breast cancer risk: a genome-wide interaction study.
Endocr Relat Cancer. 2013 Nov 4

Nickels S, Truong T, ... Cordina-Duverger E, et al.

Evidence of gene-environment interactions between common breast cancer susceptibility loci and established environmental risk factors. PLoS Genet. 2013;9(3)

Hein R, Maranian M, Hopper JL, ...Cordina-Duverger E, et al.
Comparison of 6q25 breast cancer hits from Asian and European Genome Wide Association Studies in the Breast Cancer Association Consortium (BCAC). PLoS One. 2012;7(8)

Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, et al.
Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). Int J Cancer. 2013 Feb 15;132(4)

Lambrechts D, Truong T, ... Cordina-Duverger E, et al.
11q13 is a susceptibility locus for hormone receptor positive breast cancer. Hum Mutat. 2012 Jul;33(7):1123-32

Stevens KN, Fredericksen Z, ... Cordina-Duverger E, et al.
19p13.1 is a triple-negative-specific breast cancer susceptibility locus. Cancer Res. 2012 Apr 1;72(7):1795-803

Ghoussaini M, Fletcher O, ... Cordina-Duverger E, et al.
Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. Nat Genet. 2012 Jan 22;44(3):312-8

Présentations orales lors de congrès

Congrès d'épidémiologie de l'ADEF, Bruxelles, Belgique, Septembre 2012
Traitements hormonaux de la ménopause et Cancer du sein : Résultats de l'étude CECILE

35èmes journées de la Société française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Montpellier, France, novembre 2013 _ Prix de la communication orale Henri Serment
Modulation du risque de cancer du sein selon le type de traitement hormonal de la ménopause : Etude épidémiologique en Ile-et-Vilaine et Côte d'Or

Communications affichées lors de congrès

Congrès de l'AACR , Chicago, USA, Avril 2012
Menopausal Hormone therapy and Breast cancer risk: The CECILE Study

Co-encadrement de stagiaires au sein du laboratoire

Alexandre Archinard : Stage ENSAI (mai-août 2011) _ *Rôle du poids et des variations de poids au cours de la vie dans la survenue des cancers du sein : Etude CECILE*

Joe Miantezila : Stage de Master 2 Recherche en Santé Publique (Janvier-Juin 2012) _ *Rôle de l'activité physique dans la survenue de cancer du sein : Etude CECILE*

Soumaya Ben-Khedher Balbolia : Stage de Master 2 Recherche en Santé Publique (Janvier-Juin 2013)
Rôle du gène FTO et de l'obésité dans le risque de cancer du sein : Etude CECILE

Albert Weleki : Stage de Master 2 professionnel en Santé Publique (Avril-Août 2014) _ *Risque de cancer du sein en fonction de la consommation de tabac et de l'exposition au tabac passif*

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
RESUME	3
ABSTRACT	5
VALORISATION SCIENTIFIQUE	7
TABLE DES MATIÈRES	9
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS	15
PARTIE 1 : INTRODUCTION	17
1. LE SEIN	17
1.1. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SEIN	17
1.2. ASPECTS CLINIQUES DU CANCER DU SEIN	18
1.2.1. L'histologie du cancer du sein	18
1.2.2. Les stades et grades du cancer du sein.	19
1.2.3. Les marqueurs biologiques et moléculaires	20
2. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DU CANCER DU SEIN.....	22
3. LES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU SEIN.....	24
4. LES TRAITEMENTS HORMONAUX.....	28
4.1. LA PREMENOPAUSE, PERIMENOPAUSE ET MENOPAUSE	28
4.2. LES ESTROGENES.....	29
4.3. LES PROGESTATIFS	29
4.4. LES TRAITEMENTS PROGESTATIFS SEULS.....	31
4.4.1. Indications thérapeutiques et pratique médicale	31
4.4.2. Etat des connaissances sur la prise de progestatifs seuls et le risque de cancer du sein	33
Mécanismes biologiques envisagés	33
4.5. LES TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MENOPAUSE.....	35
4.5.1. Indications thérapeutiques et pratique médicale	35
4.5.2. Etat des connaissances sur la prise THM et le risque de cancer du sein	38
Mécanismes biologiques envisagés	43
5. SURPOIDS ET OBESITE	45
5.1. DESCRIPTION ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBESITE	45
5.2. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE L'OBESITE	46
5.3. ETAT DES CONNAISSANCES SUR LES FACTEURS ANTHROPOMETRIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME NON MENOPAUSEE.....	48
Mécanismes biologiques envisagés	49
5.4. ETAT DES CONNAISSANCES SUR LES FACTEURS ANTHROPOMETRIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE.....	50
Mécanismes biologiques envisagés	52
6. OBJECTIFS DU TRAVAIL DOCTORAL	53
PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODES.....	55
1. L'ETUDE CECILE.....	55
2. RECRUTEMENT DES CAS ET TEMOINS	55

3.	RECUEIL DES DONNEES ET DEFINITIONS DES VARIABLES.....	56
3.1.	VARIABLES SOCIODEMOGRAPHIQUES, REPRODUCTIVES, ANTECEDENTS MEDICAUX, ET MODE DE VIE.....	57
3.2.	DONNEES SUR LA MENOPAUSE	58
3.3.	DONNEES SUR LES TRAITEMENTS HORMONAUX, CODAGE ET GENERATIONS DE VARIABLES.....	60
3.4.	DONNEES SUR L'ANTHROPOMETRIE, CODAGE ET GENERATIONS DE VARIABLES.....	61
4.	ANALYSES STATISTIQUES.....	62
4.1.	ANALYSES DESCRIPTIVES.....	62
4.1.1.	Analyses classiques	62
4.1.2.	Analyses de trajectoires	62
	Principe de la méthode.....	62
	Modélisation et sélection du modèle	63
4.2.	ANALYSES DE RISQUE.....	65
4.3.	PUISSANCE STATISTIQUE DE L'ETUDE.....	66
PARTIE 3 : RESULTATS - ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION CECILE		67
1.	DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES DES POPULATIONS D'ETUDE	67
2.	DESCRIPTION DE L'HISTOLOGIE ET DU STATUT EN RECEPTEURS HORMONAUX DES TUMEURS	72
PARTIE 4 : RESULTATS - TRAITEMENTS HORMONAUX ET RISQUE DE CANCER DU SEIN		73
1.	INTRODUCTION.....	73
2.	TRAITEMENTS PROGESTATIFS SEULS	74
2.1.	DESCRIPTION DE L'UTILISATION DE PROGESTATIFS SEULS CHEZ LES TEMOINS	74
2.2.	LES PROGESTATIFS SEULS ET LE RISQUE DE CANCER DU SEIN	76
2.2.1.	L'ancienneté et la durée de la prise de progestatifs seuls	76
2.2.2.	Les classes de progestatifs seuls.....	77
2.2.3.	Le statut en récepteurs hormonaux et l'histologie	78
2.2.4.	Analyses complémentaires.....	78
3.	TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MENOPAUSE	80
3.1.	DESCRIPTION DE L'UTILISATION DES THM CHEZ LES TEMOINS.....	80
3.2.	LES THM ET LE RISQUE DE CANCER DU SEIN	83
3.2.1.	Les différents types de THM.....	83
3.2.2.	La voie d'administration des THM.....	85
3.2.3.	L'intervalle de temps entre la prise de THM et le début de la ménopause.....	86
3.2.4.	Le statut en récepteurs hormonaux.....	87
3.2.5.	Les types histologiques	88
3.2.6.	Analyses complémentaires.....	89
4.	DISCUSSION SUR LES TRAITEMENTS HORMONAUX ET LE RISQUE DE CANCER DU SEIN	91
PARTIE 5 : RESULTATS - FACTEURS ANTHROPOMETRIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN		99
1.	INTRODUCTION.....	99
2.	IMC ET VARIATIONS D'IMC CHEZ LA FEMME NON MENOPAUSEE	101
2.1.	ANALYSES DESCRIPTIVES.....	101
2.2.	IMC, VARIATIONS D'IMC ET RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES NON MENOPAUSEES	104
2.2.1.	Analyse classique : historique de l'IMC et variations d'IMC au cours de la vie	104
2.2.2.	Analyse de trajectoires d'IMC chez les femmes non ménopausées.....	106
2.2.3.	Histologie et statut en récepteurs hormonaux	108
2.2.4.	Analyses complémentaires.....	109
3.	IMC ET VARIATIONS D'IMC CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE	110
3.1.	ANALYSES DESCRIPTIVES	110
3.2.	IMC, VARIATIONS D'IMC ET RISQUE DE CANCER DU SEIN.....	113
3.2.1.	Analyse classique : historique de l'IMC et variations d'IMC au cours de la vie	113
3.2.2.	Analyse des trajectoires d'IMC au cours de la vie chez les femmes ménopausées.....	115

3.2.3. Analyses stratifiées.....	117
Analyses stratifiées sur l'IMC à 20 ans.....	117
Analyses stratifiées sur l'âge.....	119
Analyses stratifiées sur la prise de THM.....	121
3.2.4. Histologie et statut en récepteurs hormonaux	123
3.2.5. Analyses complémentaires.....	123
4. DISCUSSION SUR LES FACTEURS ANTHROPOMETRIQUES ET LE RISQUE DE CANCER DU SEIN	124
PARTIE 6 : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	131
REFERENCES	135
ANNEXE 1 : TABLEAUX SUPPLEMENTAIRES	151
ANNEXE 2 : PUBLICATIONS.....	158

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du sein.....	17
Figure 2 : Système lymphatique du sein.....	18
Figure 3: Carcinomes in situ canalaire (a) et lobulaire (b).....	18
Figure 4: Carcinomes infiltrants canalaire (a) et lobulaire (b).....	19
Figure 5: Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers du sein de la femme en 2012	22
Figure 6: Tendances chronologiques de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein chez la femme en France, de 1980 à 2010.....	23
Figure 7 : Les périodes pré-ménopausique et post-ménopausique.....	28
Figure 8 : Catégories d'IMC selon l'OMS	45
Figure 9 : Prévalence de l'obésité dans le monde en 2012	46
Figure 10 : Prévalence de l'utilisation des progestatifs seuls chez les femmes de l'étude CECILE.....	74
Figure 11: Prévalence de l'utilisation des THM chez les femmes ménopausées de l'étude CECILE	82
Figure 12: Distribution des classes d'IMC à chaque décennie chez les femmes non ménopausées.....	101
Figure 13 : Trajectoires d'IMC chez les femmes non ménopausées	107
Figure 14: Distribution des classes d'IMC à chaque décennie chez les femmes ménopausées.....	110
Figure 15 : Trajectoires d'IMC chez les femmes ménopausées	115

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau d'interprétation du logged Bayes factor pour la sélection du meilleur modèle	64
Tableau 2 : OR minimum détectables selon la prévalence d'exposition	66
Tableau 3 : Répartition des cas et des témoins selon les variables de stratification.....	68
Tableau 4 : Répartition des cas et des témoins selon certaines caractéristiques socioéconomiques	69
Tableau 5 : Répartition des cas et des témoins selon les facteurs hormonaux, reproductifs et médicaux	70
Tableau 6 : Répartition des cas et des témoins selon les facteurs liés au mode de vie.	71
Tableau 7 : Distribution des cas selon leur statut histologique et leur statut en récepteurs hormonaux dans la population totale de l'étude CECILE	72
Tableau 8 : Caractéristiques des témoins selon leur utilisation de progestatifs seuls	75
Tableau 9 : Association entre risque de cancer du sein et prise de progestatifs seuls	76
Tableau 10 : Association entre risque de cancer du sein et prise de progestatifs seuls selon l'ancienneté et la durée de la prise	76
Tableau 11 : Classes de progestatifs seuls et cancer du sein chez les utilisatrices récentes	77
Tableau 12 : Risque de cancer du sein et prise de progestatifs seuls selon leur statut en récepteurs hormonaux.....	78
Tableau 13 : Caractéristiques de la prise de THM parmi les femmes témoins ménopausées de CECILE	80
Tableau 14 : Répartition de la prise de THM parmi les femmes témoins ménopausées de CECILE (dernier THM).....	81
Tableau 15 : Caractéristiques des femmes témoins ménopausées selon leur utilisation de THM	83
Tableau 16 : Association entre types de THM et risque de cancer du sein selon l'ancienneté et la durée du traitement	84
Tableau 17 : Association entre classes de THM estroprogestatifs et risque de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles de THM.....	85
Tableau 18 : Association entre THM et risque de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles de THM selon la voie d'administration des estrogènes.	86
Tableau 19 : Association entre THM et risque de cancer du sein selon l'intervalle de temps entre le début de prise du THM et le début de la ménopause (prises actuelles de THM).	87
Tableau 20 : Risque de cancer du sein selon leur statut en récepteurs hormonaux chez les utilisatrices actuelles de THM.....	88
Tableau 21 : Risque de cancer du sein selon leur statut histologique chez les utilisatrices actuelles de THM.	89
Tableau 22 : Tableau de corrélation des variables d'IMC et de variations d'IMC chez les femmes non ménopausées	102
Tableau 23 : Caractéristiques des femmes témoins non ménopausées selon leur IMC à 20 ans et leur IMC actuel	103
Tableau 24 : Association entre IMC et variations d'IMC à différents âges et risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées	105
Tableau 25 : Moyennes des IMC à chaque âge pour chaque trajectoire chez les femmes non ménopausées	107
Tableau 26 : Critères de validation du modèle.....	108
Tableau 27 : Trajectoires d'IMC au cours de la vie et risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées	108
Tableau 28 : Tableau de corrélation des variables d'IMC et de variations d'IMC chez les femmes ménopausées ...	111
Tableau 29 : Caractéristiques des femmes témoins ménopausées selon leur IMC à 20 ans et leur IMC actuel	112
Tableau 30 : Association entre IMC et variations d'IMC à différents âges et risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées	114
Tableau 31 : Moyennes des IMC à chaque âge pour chaque trajectoire chez les femmes ménopausées	116
Tableau 32 : Critères de validation du modèle.....	116
Tableau 33 : Trajectoires d'IMC au cours de la vie et risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées	117
Tableau 34 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein stratifiée sur l'IMC à 20 ans.....	118

<i>Tableau 35 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein stratifiée sur l'âge à la date de référence</i>	<i>120</i>
<i>Tableau 36 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein stratifiée sur l'utilisation actuelle de THM.....</i>	<i>122</i>

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BRCA 1 et 2 : BReast CANcer gene 1 et 2

CECILE : Cancers du sein : Etude épidémiologique en Côte d'Or et en Ile-et -Vilaine sur l'Environnement

CEE : Conjugated Equine Estrogen (Estrogène conjugué équin)

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

DIU : Dispositif Intra-Utérin

E3N : Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale

EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

FRANCIM : FRANce-Cancer-Incidence et Mortalité

IHC: ImmunoHistoChimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

HAS : Haute Autorité de Santé

HER-2 : Human Epidermal growth factor Receptor-2

MPA : MedroxyProgesterone Acetate

MWS : Million Women Study

NHS : Nurses' Health Study

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratios

P de tendance : degré de significativité du test de tendance

RE : Récepteur aux Estrogènes

RP : Récepteur à la Progestérone

RH : Récepteurs Hormonaux

RTH : Rapport Taille / Hanches

SHBG : Sex Hormone-Binding Globulin

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

WHI : Women's Health Initiative

INTRODUCTION

Partie 1 : INTRODUCTION

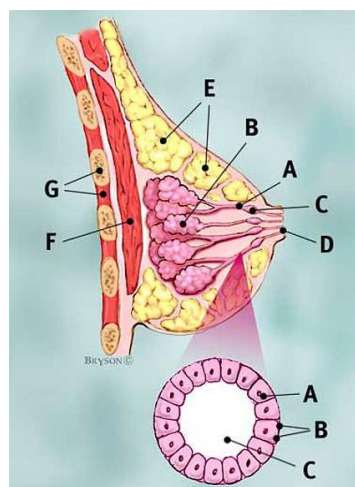
1. Le sein

1.1. Anatomie et physiologie du sein

Le sein désigne l'organe contenant la glande mammaire (Figure 1). La glande est entourée par un large tissu conjonctif adipeux, et est soutenue par les ligaments de Cooper. Elle est composée de lobules, et de canaux galactophores. Les lobules produisent le lait en période d'allaitement et les canaux transportent le lait jusqu'au mamelon. Le tissu mammaire subit des variations au cours de la vie (embryon, puberté, reproduction, ménopause) sous l'influence hormonale. A la naissance, la glande mammaire est inachevée et reste au repos jusqu'à la puberté. A ce stade, la glande mammaire se développe sous l'influence de deux hormones : les estrogènes, qui stimulent la croissance et les ramifications du système canalaire ainsi que la prolifération du tissu adipeux, et la progestérone dont l'action combinée à celle des estrogènes aboutit à la différenciation des structures lobulaires. La 1^{ère} grossesse entraîne la maturation de la glande mammaire et une augmentation de l'activité sécrétoire des lobules qui régresse 3 à 4 mois après l'arrêt de la lactation. A la ménopause, l'involution de la glande mammaire s'accroît avec une atrophie des cellules lobulaires.

Figure 1 : Anatomie du sein

- A : Canaux galactophores
- B : Lobules
- C : Portion dilatée du canal galactophore
- D : Mamelon
- E : Graisse
- F : Muscle grand pectoral
- G : Côte

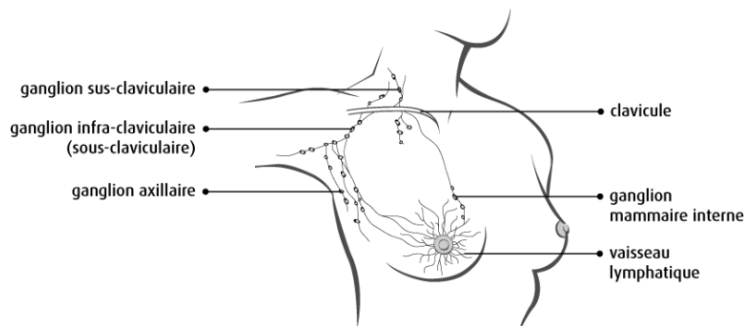


Coupe du canal galactophore :

- A : Cellules canalaire normales
- B : Membrane basale
- C : Lumen (centre du canal)

Le sein est parcouru par de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les vaisseaux lymphatiques relient entre eux les ganglions lymphatiques qui sont des acteurs du système immunitaire (production d'anticorps, de cellules effectrices) et aident à combattre les infections. Les ganglions lymphatiques du sein sont essentiellement situés au niveau axillaire, sus/sous-claviculaire, ou à l'intérieur du thorax (Figure 2).

Figure 2 : Système lymphatique du sein

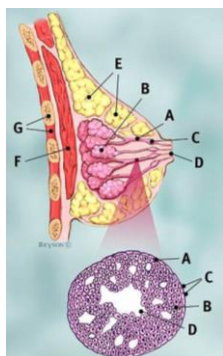


1.2. Aspects cliniques du cancer du sein

1.2.1. L'histologie du cancer du sein

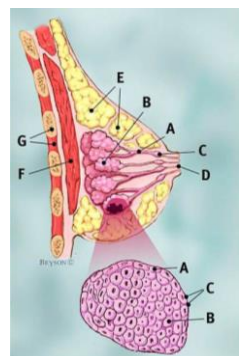
Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Classiquement, on distingue deux catégories de carcinomes mammaires classés en fonction de leur niveau d'infiltration tumorale (Platet et al. 2004), les carcinomes non-infiltrants ou *in situ* et les carcinomes infiltrants ou invasifs. De plus, on distingue plusieurs types histologiques : les cancers canaux, qui ont une atteinte des canaux galactophores, et les cancers lobulaires qui ont une atteinte des lobules. Ce sont les deux types histologiques les plus fréquents, néanmoins il existe d'autres types d'atteintes plus rares.

Figure 3: Carcinomes in situ canalaire (a) et lobulaire (b)



(a)

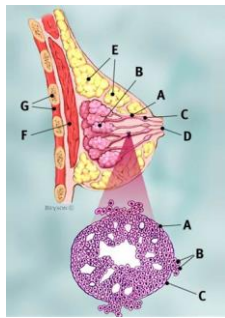
Dans le cas des cancers in situ, les cellules tumorales n'ont pas passé la membrane basale. Le cancer canalaire *in situ* est le plus fréquent des cancers non-infiltrants avec près de 85-90% des cancers (Figure 3a). Le cancer lobulaire ne représente que 10 à 15% des cancers in situ et est souvent considéré comme une forme pré-cancéreuse (Figure 3b).



(b)

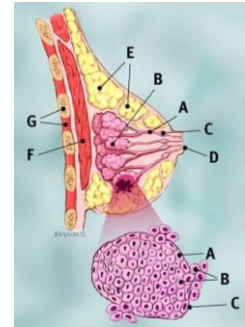
Si le cancer in situ n'est pas traité à temps, les cellules tumorales peuvent traverser la membrane basale du canal ou du lobule, se propager dans les ganglions lymphatiques axillaires puis dans tout le corps et former des métastases : le cancer devient invasif.

Figure 4: Carcinomes infiltrants canalaire (a) et lobulaire (b)



(a)

Il existe de nombreux types de cancers invasifs, le plus fréquent est le cancer canalaire qui représente 75% des cancers infiltrants (Figure 4a). Le cancer lobulaire ne représente que 5 à 10% des cancers infiltrants (Figure 4b) et d'autres formes encore plus rares existent telles que les carcinomes tubuleux, cribriformes, médullaires, mucineux ou papillaires. Certaines formes de cancers peuvent avoir plusieurs atteintes et sont ainsi classés mixtes (ex: canalaire et lobulaire).



(b)

1.2.2. Les stades et grades du cancer du sein.

Le stade du cancer est déterminé grâce aux examens cliniques et radiologiques (voire une biopsie). Il correspond à l'étendue de la maladie et est évalué en tenant compte de 3 critères :

- La taille et l'infiltration de la tumeur, qui donne une bonne indication du degré d'évolution de la maladie.
 - L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, leur nombre et leur emplacement. Ces ganglions sont les premiers à être touchés en cas de dissémination de la tumeur, ils sont donc un marqueur important de la propagation du cancer
 - La présence ou non de métastases. Une fois les ganglions axillaires touchés, les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes et y développer des métastases. Dans le cadre d'un cancer du sein, les métastases touchent préférentiellement le foie, les os, les poumons ou le cerveau.
- Ces critères correspondent à la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis soit Tumeur, Ganglions, Métastases) de l'union internationale contre le cancer (UICC). Le stade des cancers du sein est exprimé par un chiffre romain allant de 0 (cancer in situ) à IV (cancer métastatique, stade le plus avancé).

Le grade de la tumeur correspond à l'agressivité de la tumeur, il est déterminé par l'examen anatomopathologique. Il est fondé sur 3 critères :

- L'architecture cellulaire (l'apparence des cellules) : elle se modifie au fur et à mesure que la cellule cancéreuse devient agressive.
- La forme du noyau cellulaire : en devenant cancéreuse, le noyau de la cellule peut changer de taille et de forme, il deviendra plus gros et moins uniforme.
- L'activité mitotique (nombre et vitesse de division cellulaire) : plus la cellule cancéreuse se divise rapidement, plus le risque de propagation dans l'organisme augmente.

On attribue à chacun des 3 critères une note allant de 1 à 3. Un score global est obtenu en additionnant ces notes. Ce score, classé de I (bas grade) à III (haut grade, forte agressivité), correspond au grade histopronostique d'Elston-Ellis.

1.2.3. Les marqueurs biologiques et moléculaires

Les cellules tumorales peuvent présenter des récepteurs hormonaux (Farhat et al. 2010). Les cellules présentant de nombreux **récepteurs hormonaux** auront leur croissance stimulée par certaines hormones. Il existe plusieurs types de récepteurs hormonaux dont:

- Les récepteurs aux estrogènes, RE.
- Les récepteurs à la progestérone, RP.

Le cancer du sein est défini comme RE (ou RP) positif si au moins 10% des cellules tumorales présentent une coloration nucléaire positive avec un test immunohistochimique (IHC).

Her-2 pour Human Epidermal growth factor Receptor-2 (récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains) est un récepteur transmembranaire à l'origine de mécanismes de prolifération cellulaire. On retrouve une amplification de cette protéine chez environ 15 à 20 % des cancers du sein qui ont alors un comportement plus agressif. Des mutations de son gène entraînent une activation constitutive de son activité prolifératrice. Le statut HER-2 est déterminé dans un 1^{er} temps par immunohistochimie qui permet de classer la tumeur avec un score (0, 1+, 2+, 3+). Le résultat est négatif en cas de score 0 ou 1+, positif si égal à 3+ et incertain si égal à 2+. Un test par Hybridation In Situ est alors utilisé pour confirmer ou infirmer la surexpression de HER2.

Une nouvelle classification moléculaire des cancers du sein a été proposée, elle permet de définir des groupes de cancers de pronostic différents pouvant bénéficier d'une prise en charge thérapeutique individualisée:

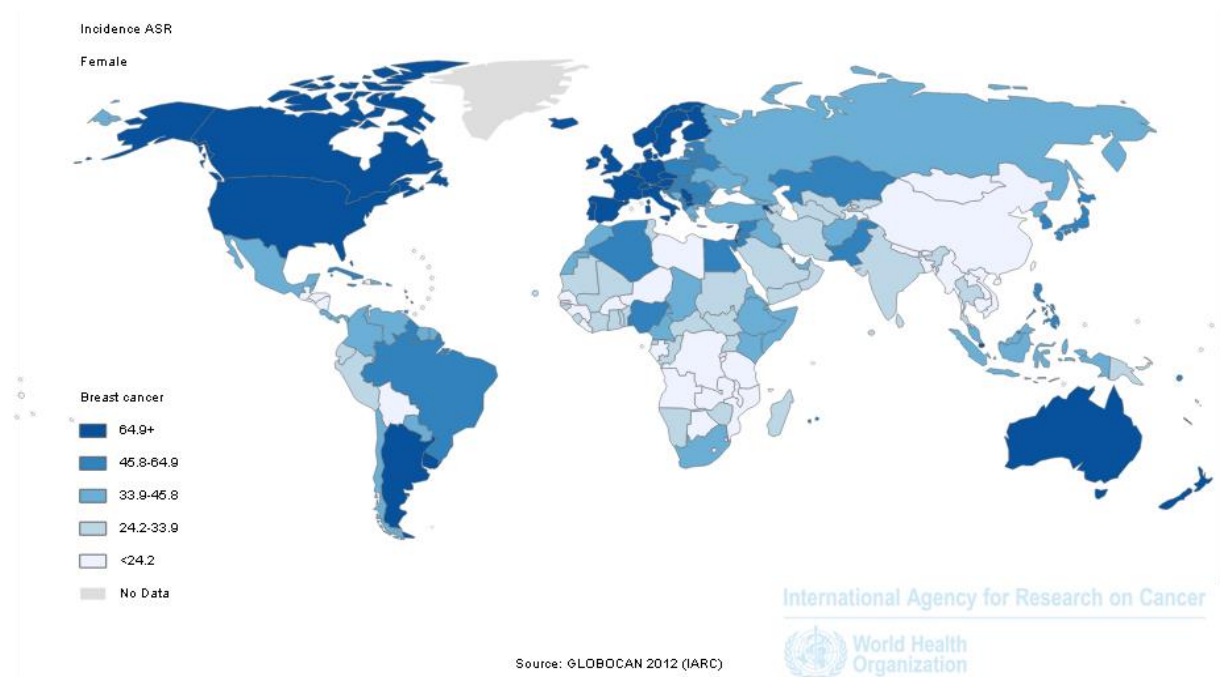
- Le **type luminal** : ce sont les formes les plus fréquentes de cancer du sein. Il se développe à partir des cellules épithéliales des canaux ou des lobules et présente 2 sous-groupes selon que les cellules expriment fortement (**luminal A**) ou faiblement (**luminal B**) des récepteurs aux estrogènes. Le sous-type luminal A est de plus caractérisé par une absence de surexpression du gène Her2 et est de bas grade histologique. Le sous-type luminal B est lui souvent caractérisé par une surexpression du Her2 et les tumeurs sont habituellement de haut grade histologique. Il est globalement de bon pronostic.
- Le **type Her2+**: il représente environ 15-20% des cancers et surexprime fortement le gène Her2. Les récepteurs hormonaux RE et RP ne sont pas exprimés. Il permet une thérapie ciblée anti-HER2 (ex : Trastuzumab).
- Le **type basal-like**: ce type de cancer se développe à partir des cellules basales du canal. En pratique, ils se caractérisent par leur statut triple-négatif (RE-/RP-/Her2-). Il est de haut grade et très agressif

Le marqueur de prolifération cellulaire **Ki-67** peut être aussi recherché et permet de déterminer le niveau de prolifération de la tumeur. Les tumeurs ayant un indice de prolifération fort seront plus agressives et de moins bon pronostic mais répondront mieux à un traitement par chimiothérapie.

2. Epidémiologie descriptive du cancer du sein

Le carcinome mammaire est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme à travers le monde avec plus de 1,6 million de nouveaux cas en 2012 et plus de 500 000 décès (Globocan, 2012). Il existe une grande disparité selon les régions du monde, l'Europe et l'Amérique du Nord sont 4 à 5 fois plus touchées que l'Asie. La France est un des pays au monde à avoir le plus fort taux d'incidence de cancer du sein avec un taux standardisé de 105 pour 100 000 personnes-années (Globocan, 2012).

Figure 5: Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers du sein de la femme en 2012 (pour 100 000)

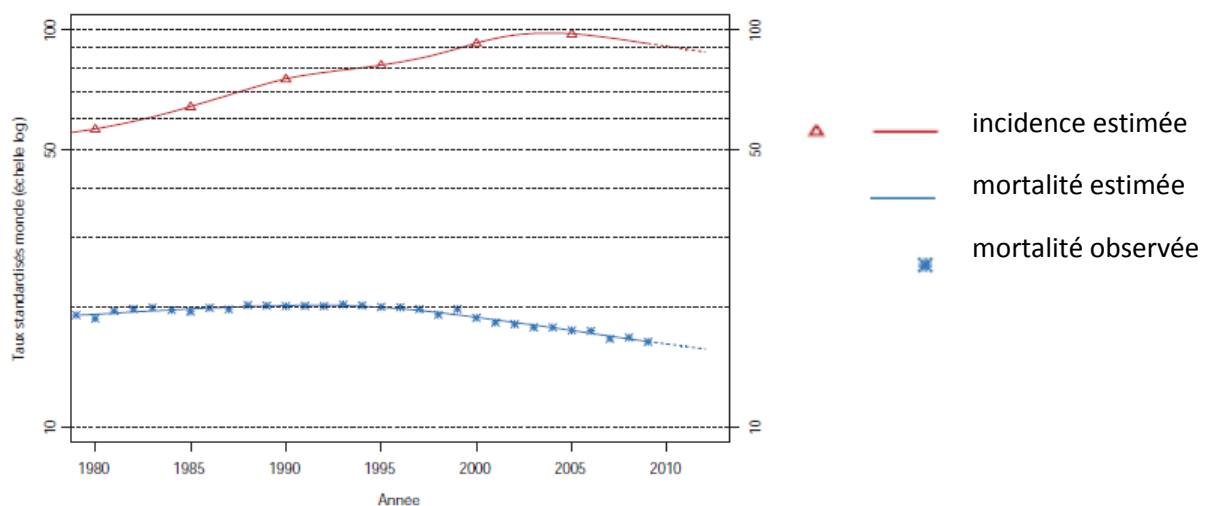


En France, l'incidence est estimée à partir des 14 registres généraux métropolitains couvrant 24% de la population et est complétée par les données des 2 registres généraux outre marins ainsi que des 8 registres spécialisés regroupés au sein du réseau FRANce-Cancer-Incidence et Mortalité (FRANCIM).

L'incidence du cancer du sein a considérablement augmenté ces dernières années. Elle a doublé entre 1980 et 2000, puis s'est stabilisée autour de 2002-2005 et a montré une légère baisse à partir de 2005 pour arriver à près de 49 000 nouveaux cas de cancers infiltrants en 2012 (Allemand et al. 2008). La diminution massive des prescriptions de THM est une modification majeure pouvant expliquer cette évolution (Allemand et al. 2008). Conjointement, il pourrait exister un effet de saturation du dépistage organisé. La Haute Autorité de Santé prévoit aujourd'hui qu'une femme sur

huit sera touchée par un cancer du sein au cours de sa vie en France. Malgré une légère augmentation du nombre de décès (11 800 en 2012), le taux de mortalité standardisé a baissé passant de 19,2 en 1980 à 15,7 en 2012 (InVS 2013). La survie nette à 5 ans pour un diagnostic entre 2001-2004 est estimée à 89%. On estime aujourd'hui que la baisse de la mortalité est due en partie aux améliorations thérapeutiques et au diagnostic plus précoce lié au dépistage organisé.

Figure 6: Tendence chronologique de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein chez la femme en France, de 1980 à 2010



Le programme de dépistage organisé du cancer du sein a été généralisé à tout le territoire français en 2004. Ce programme est proposé aux femmes à partir de 50 ans ou plus tôt si elles présentent certains facteurs de risque. Elles sont invitées à réaliser une mammographie et un examen clinique des seins auprès d'un radiologue. Dans le cadre de ce programme, deux millions et demi de dépistages par mammographies ont été réalisées à ce jour et le taux de détection est de l'ordre de 7 cancers pour 1000 femmes dépistées (INCa 2014). Le problème du surdiagnostic est souvent avancé. Certaines études estiment que le dépistage n'a pas d'impact sur la mortalité par cancer du sein (Miller et al. 2014). D'autres suggèrent que malgré un surdiagnostic d'environ 30%, le dépistage par mammographie permet de réduire la mortalité par cancer du sein de 15% (Gotzsche and Jorgensen 2013).

3. Les facteurs de risque du cancer du sein

Les causes de la survenue du cancer du sein sont multiples. Les causes les plus clairement identifiées sont représentées par les facteurs liés à la vie reproductive et hormonale, ou au mode de vie (alimentation, manque d'activité physique), ainsi que les facteurs génétiques. Les facteurs liés au mode de vie comme l'alimentation, le manque d'activité physique, la consommation d'alcool ou de tabac, ont l'avantage de pouvoir être pris en compte dans des démarches de prise en charge individuelle ou collective.

- **L'âge** est un facteur de risque important pour le cancer du sein. L'augmentation du risque n'est pas linéaire en fonction de l'âge puisque le risque de cancer du sein augmente jusqu'à environ 65 ans et décroît ensuite. La mortalité augmente fortement avec l'âge.

De nombreuses études ont montré l'importance de la composante hormonale dans le risque du cancer du sein.

- **L'âge aux 1^{ères} règles** : le risque de cancer du sein est diminué de 5 à 20% pour chaque année supplémentaire d'âge aux 1^{ères} règles (Kelsey et al. 1993) en diminuant la durée d'exposition hormonale. De la même façon, il a été montré que des cycles menstruels longs étaient associés à une diminution du risque de cancer du sein (Clavel-Chapelon et al. 2002; Kelsey et al. 1993).

- **L'âge à la ménopause** : Le risque de cancer du sein augmente de 2,8 % pour chaque année d'âge à la ménopause (Collaborative group on hormonal factors in Breast 1997) en augmentant la durée d'exposition hormonale. Une ménopause précoce induite (ovariectomie bilatérale) est associée avec une diminution du risque de cancer du sein (Brinton et al. 1988).

- La **parité** : le nombre de grossesses à terme a un effet dual sur le risque de cancer du sein. D'une part, il a été montré une augmentation du risque à court terme c'est-à-dire pendant ou juste après la grossesse. Cette augmentation reflèterait l'effet proliférateur sur les cellules tumorales de hauts niveaux d'estrogènes produits pendant la grossesse (Henderson and Bernstein 1991). D'autre part, un effet protecteur à long terme est communément observé. Cet effet est d'autant plus marqué que le nombre d'enfants est élevé.

- **L'âge à la 1^{ère} grossesse** : Une 1^{ère} grossesse à terme tardive est associée à une augmentation du risque de cancer du sein (Clavel-Chapelon and Gerber 2002) du fait d'une augmentation de la

durée entre le début de la puberté et de la 1^{ère} grossesse à terme. La différenciation des cellules du sein qui se produit au 3^{ème} trimestre de la grossesse les rend alors moins sensibles aux agents carcinogènes. L'augmentation du risque est plus marquée chez les femmes non ménopausées (Clavel-Chapelon and E3N-Epic 2002; Clavel-Chapelon and Gerber 2002).

- **L'allaitement** et la durée d'allaitement sont associés à une diminution du risque de cancer du sein (IARC 2007). Cet effet protecteur peut être expliqué par un degré de différenciation cellulaire plus important chez les femmes allaitantes (Russo et al. 2001). De plus, l'allaitement retarde le retour des menstruations et de la production hormonale ovarienne. Il a été montré que le risque de cancer du sein diminue de 4,3% pour chaque période 12 mois d'allaitement (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast 2002).

- Les **taux d'œstrogène plasmatiques** : un fort taux sanguin d'œstradiol est associé à un risque accru de cancer du sein (Key et al. 2002). Les résultats concernant l'effet du taux de progestérone ne sont pas probants mais tendraient vers un effet protecteur sur le risque de cancer du sein en préménopause (Kaaks et al. 2005).

- Les **hormones exogènes** contraceptives: Une analyse poolées de 54 études montre que la prise de contraceptifs oraux est associée à une augmentation de la survenue du cancer du sein (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast 1996). L'augmentation du risque est néanmoins modérée et diminue avec la durée depuis l'arrêt du traitement. Les traitements hormonaux chez les femmes non ménopausées et ménopausées seront détaillés ultérieurement.

- Les **antécédents personnels de maladies bénignes du sein** : il convient de différencier les types de maladies bénignes du sein. Les lésions bénignes non-prolifératives, présentes dans les deux tiers des cas, sont associées à un faible risque de cancer du sein. Les lésions prolifératives non-atypiques, sont associées à un risque plus élevé. Les lésions prolifératives atypiques qui représentent 4 % des maladies bénignes du sein sont quant à elles fortement associées au risque de cancer du sein (RR=4) (Hartmann et al. 2005). Ces lésions constituent en réalité un stade précurseur de cancer du sein.

- La **densité mammaire** : elle mesure le rapport entre le tissu conjonctif et glandulaire, et le tissu graisseux. Les femmes avec une forte densité mammaire ont un risque de cancer du sein multiplié par 4 par rapport aux densités mammaires les plus basses (McCormack and dos Santos Silva 2006). Le pourcentage de tissu dense serait un facteur de risque plus important que la quantité

absolue de tissu dense (Pettersson et al. 2014). La densité mammaire diminue avec l'âge et est aussi associée à l'hormonothérapie, à la nulliparité, et à un IMC élevé (chez les femmes ménopausées) (Boyd et al. 2009). De plus, elle réduit la sensibilité et la spécificité du dépistage précoce du cancer du sein par la mammographie.

- Le risque de cancer du sein augmente avec le **nombre d'apparentés du 1^{er} degré** (mère, sœur, fille) atteints de cancer du sein (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast 2001). On estime à environ 5 à 10% la part des cancers familiaux.

On peut classer les **facteurs génétiques** en deux catégories :

- Les facteurs de prédisposition génétique à forte pénétrance : il s'agit de mutations rares dans la population mais qui entraînent un risque très élevé de développer un cancer du sein au cours de la vie. Les gènes majeurs de susceptibilité sont les gènes BRCA 1 et 2 (pour BReast CAncer gene). Ils jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. Leur transmission est de type autosomique dominant. Les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA 1 ont un fort risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. D'autres gènes ont été identifiés tels que PTEN, p53 (Bonadona and Lasset 2003).

- Les facteurs génétiques à faible pénétrance : il s'agit de polymorphismes génétiques relativement fréquents dans la population (>1%) qui entraînent individuellement un risque de cancer du sein faible.

- **L'alimentation** : la consommation de graisse a été associée à une augmentation du risque de cancer du sein (Thiebaut et al. 2007) mais cette association est controversée (Holmes et al. 2004; Lajous et al. 2008).

- La **consommation d'alcool** est un facteur de risque reconnu du cancer du sein (Fund and American Institute for Cancer 2007). Une augmentation du risque de cancer du sein de 3% pour chaque verre d'alcool supplémentaire consommé par jour a été rapportée (Tjonneland et al. 2007). Certains mécanismes ont été avancés tels le fait que l'alcool serait susceptible de faire augmenter les taux d'estrogène (Singletary and Gapstur 2001).

- La **consommation de tabac** : Une association entre consommation de tabac active et passive et risque de cancer du sein a été rapportée (Dossus et al. 2014; Reynolds et al. 2009). Il a été suggéré que ce risque augmentait pour les femmes exposées entre le début de la puberté et la 1^{ère} grossesse, période de forte sensibilité aux carcinogènes, (Dossus et al. 2014; Gaudet et al. 2013; Xue et al. 2011). De plus, une consommation tabagique après la ménopause serait associée négativement au

risque de cancer du sein (Dossus et al. 2014). D'une part, l'effet anti-estrogénique du tabac pourrait expliquer cette diminution du risque pendant la période post-ménopausique caractérisée par de faible taux d'estrogènes circulants. D'autre part, la production de substances carcinogènes induites par la consommation de tabac active ou passive pourrait expliquer son effet délétère sur le risque de cancer du sein (Cavalieri et al. 2000).

- Le **manque d'activité physique** : L'activité physique, qu'elle soit professionnelle, domestique ou de loisirs joue un rôle protecteur reconnu dans la survenue du cancer du sein (Eliassen et al. 2010; Goncalves et al. 2014; Lahmann et al. 2007; Speck et al. 2011). Le risque de cancer du sein diminuerait avec l'intensité de l'activité physique (Monninkhof et al. 2007; Tehard et al. 2006). L'activité physique intense chez la jeune fille peut perturber et retarder la puberté et diminuer le taux d'hormones circulantes. Des mécanismes hormonaux, d'insulinorésistance, ou d'inflammation chronique seraient impliqués (Friedenreich and Orenstein 2002).

- Travail de nuit et **trouble du rythme circadien** : Les horaires décalés et particulièrement le travail de nuit provoquent des perturbations de l'horloge biologique interne qui régule l'alternance des périodes de veille et de sommeil. Une association a été montrée entre le travail de nuit et la survenue de cancer du sein dans diverses études (IARC 2010; Menegaux et al. 2013). Les mécanismes possibles incluent la suppression du pic nocturne de mélatonine lors de l'exposition à la lumière pendant la nuit, les perturbations de l'horloge circadienne, ou un dérèglement du système immunitaire dû aux troubles du sommeil induits par les horaires décalés.

4. Les traitements hormonaux

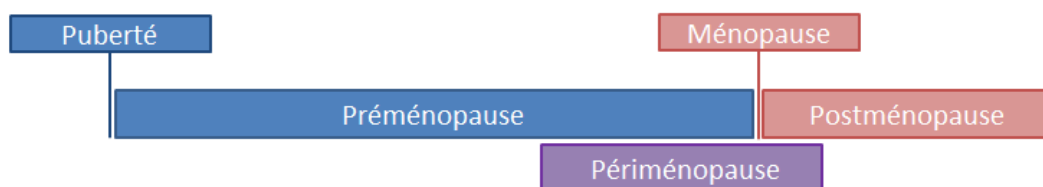
Les traitements hormonaux utilisés en pratique clinique quotidienne incluent les traitements à base d'estrogènes et/ou de progestatifs. Ils sont prescrits pour pallier des troubles ou des pathologies survenant avant, pendant ou après la ménopause.

4.1. La préménopause, périménopause et ménopause

La ménopause est un processus physiologique qui marque la fin de la période féconde. Cet arrêt définitif de la fonction ovarienne entraîne la fin de la sécrétion des hormones féminines (estrogène et progestérone) et la disparition des règles.

La préménopause désigne la période allant de la puberté à la ménopause confirmée (Figure 7). Elle se distingue de la période dite de « périménopause », qui correspond à une période de transition ménopausique (Robin 2008). La périménopause dure en moyenne 5 ans et court jusqu'à un an après la ménopause, c'est à dire au moment où l'on confirme (a posteriori) la ménopause, définie comme l'arrêt des règles depuis plus d'un an.

Figure 7 : Les périodes pré-ménopausique et post-ménopausique



La périménopause est représentée par une forte hyperœstrogénie relative, une insuffisance lutéale et des troubles de l'ovulation qui sont associés à une irrégularité menstruelle. L'hypoestrogénie survient plus tardivement: c'est le début de la ménopause. Elle intervient en moyenne autour de 50 ans. En France, 7% des femmes de 40-44 ans et 83% des femmes de 50-54 ans sont ménopausées (Rozenbaum 2002).

Contrairement à la ménopause naturelle, la ménopause artificielle se définit par un arrêt provoqué des règles. Cet arrêt peut être consécutif à une ovariectomie (ablation totale et bilatérale des ovaires) induisant un arrêt des sécrétions ovariennes et donc une ménopause. L'arrêt des règles

peut aussi être le résultat d'une hystérectomie (ablation de l'utérus), néanmoins la fonction ovarienne est maintenue et la femme n'est donc pas ménopausée. Il faut noter que l'hystérectomie peut être accompagnée d'une ovariectomie, totale ou non.

4.2. Les estrogènes

Les trois estrogènes naturels de l'espèce humaine sont le 17 β -estradiol, l'estrone et l'estriol.

Avant la ménopause, les estrogènes, principalement le 17 β -estradiol, sont produits par les ovaires. A la ménopause, la fonction ovarienne cesse et le tissu adipeux devient le siège principal de la production d'estrogène, majoritairement l'estrone (Figure annexe 1).

Ces estrogènes ont une activité estrogénique très différente. L'estradiol est un estrogène très puissant, il a une très grande spécificité et affinité pour son récepteur et permet donc, même à des concentrations faibles d'avoir une action forte et prolongée. L'estrone, est sécrétée par l'ovaire mais provient en forte proportion de la conversion de précurseurs tels que l'estradiol et l'androstenedione, notamment au niveau du tissu adipeux. Ses propriétés estrogéniques sont beaucoup plus faibles que celles de l'estradiol : son affinité pour le récepteur aux estrogènes est plus faible et sa dissociation avec ce récepteur rapide. L'estriol est un métabolite de l'estradiol et de l'estrone, son activité estrogénique est estimée 100 fois plus faible que celle de l'estradiol. Il est produit en quantité très limitée, il est sécrété de façon significative uniquement pendant la grossesse puisqu'il est produit par le placenta.

Il existe d'autres estrogènes qui diffèrent des estrogènes endogènes humains. Les estrogènes sulfoconjugués équins sont des estrogènes sous forme de sulfates extraits d'urine de jument gravide. Ils contiennent des sulfates d'estrone, d'estradiol, d'équiline et de très nombreux autres dérivés spécifiques de l'espèce équine.

Les estrogènes sont prescrits sous différentes formes galéniques : par voie orale (comprimé), ou par voie transdermique (patch ou gel).

4.3. Les progestatifs

La progestérone est l'hormone physiologique directement sécrétée par les ovaires. Elle a pour rôle principal la préparation de l'endomètre en vue d'une grossesse. Ses effets sont encore

controversés. La progestérone est connue pour agir en inhibant l'action prolifératrice des estrogènes sur le tissu glandulaire mais elle est capable d'influencer directement la prolifération et la différenciation cellulaire.

La progestérone est une hormone stéroïde non sélective. Elle se lie à son récepteur nucléaire, le récepteur à la progestérone, et peut aussi se lier à d'autres récepteurs. Elle a une action anti-estrogénique, anti-androgénique, glucocorticoïde et anti-minéralocorticoïde.

Lorsqu'elle est administrée telle quelle par voie orale, elle est très rapidement métabolisée par le foie ce qui la rend peu efficace. Pour un meilleur effet thérapeutique, la progestérone est utilisée sous forme micronisée, c'est-à-dire transformée en minuscules particules qui sont ainsi mieux absorbées par l'organisme.

Afin de pallier la métabolisation rapide de la progestérone, des progestatifs de synthèse ont été créés. Ils ont une affinité pour le récepteur à la progestérone souvent forte et ont, comme la progestérone, de multiples activités biologiques. Ils sont dérivés de la progestérone ou de la testostérone et se classent en plusieurs catégories selon leur structure chimique (Figure annexe 2):

- Dérivés de la progestérone
 - Dérivés de synthèse à noyau prégnane
 - Acétylés : Acétate de médroxyprogestérone, Acétate de chlormadinone, Acétate de cyprotérone, Acétate de megestrol.
 - Non-acétylés : Dydrogestérone, Médrogestone.
 - Dérivés de synthèse à noyau norpregnane
 - Acétylés : Acétate de nomegestrol, Nestorone
 - Non-acétylés : Promegestone, Demegestone
- Dérivés de la testostérone
 - Ethinylés : Acétate de noréthistérone, Lynestrenol, Gestodene, Levonorgestrel, 3-keto-desogestrel, Etonogestrel, Norgestimate, Tibolone
 - Non-éthinylés : Dienogest

En fonction de leur structure, ces progestatifs sont capables de se fixer avec des affinités variables sur les différents récepteurs stéroïdiens en activant ou en inhibant leur fonction (action anti-estrogénique, androgénique/anti-androgénique, action sur les récepteurs aux glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) (Figure annexe 3). Les dérivés de la testostérone, contrairement aux autres progestatifs, ont par exemple de fortes propriétés androgéniques et certains de leurs métabolites peuvent aussi lier le récepteur aux estrogènes. Ainsi, chaque progestatif ayant une combinaison

d'action particulière sur ces récepteurs aura des propriétés biologiques et des effets sur les cellules mammaires différents.

Les progestatifs sont principalement prescrits sous forme orale. Ils peuvent être prescrits de façon continue, c'est-à-dire tout au long du cycle, ou de façon séquentielle, quelques jours par cycles (10 à 20 jours par cycle).

4.4. Les traitements progestatifs seuls

4.4.1. Indications thérapeutiques et pratique médicale

Les progestatifs seuls sont utilisés dans diverses pathologies rencontrées chez la femme en **préménopause** ou en périménopause.

Les indications thérapeutiques sont les suivantes :

- Pathologies fonctionnelles:
 - Irrégularité des cycles menstruels, métrorragies fonctionnelles (saignement utérin survenant en dehors des règles), ménorragies fonctionnelles (saignement important au moment des règles)
 - Syndrome prémenstruel (fatigue, mastodynie, maux de tête, irritabilité)
- Pathologies organiques:
 - l'hyperplasie de l'endomètre,
 - la survenue de fibromes
 - certaines formes modérées d'endométriose,
 - des mastopathies bénignes : maladies bénignes du sein, nodules, kystes

Ces pathologies organiques entraînent souvent des métr/o/méno-rragies qu'il faut différencier des saignements fonctionnels précités.

Les irrégularités du cycle sont relativement fréquentes pendant la période de périménopause et représentent la moitié des indications thérapeutiques des progestatifs seuls en France (Lopes and Schatz 2005). Viennent ensuite les symptômes du syndrome prémenstruel avec essentiellement mastodynie, maux de tête et irritabilité. Les pathologies organiques telles que les hyperplasies de l'endomètre, fibromes ou endométriose sont moins fréquentes (20-30%)(Lopes and Schatz 2005). Les indications sont souvent multiples.

En France, on dispose de nombreux progestatifs qui peuvent être prescrits de façon séquentielle ou continue selon la pathologie mais la prescription d'un progestatif seul en deuxième

partie du cycle menstruel constitue le schéma thérapeutique le plus souvent utilisé. Les plus prescrits sont les dérivés de la progestérone avec plus de 80% des prescriptions (Lopes and Schatz 2005).

Cette pratique médicale est au départ une pratique très française. Une étude d'Ilana Löwy explique comment cette pratique s'est très fortement répandue en France sous l'impulsion du Dr Mauvais-Jarvis dans les années 1970-80 (Lowy and Weisz 2005). Il proposait les progestatifs seuls comme traitement systématique de l'insuffisance lutéale et des problèmes de cycles menstruels incluant les troubles de la préménopause. Une forte promotion s'en est suivie dans le monde de la recherche et dans des journaux généralistes.

Il est difficile aujourd'hui d'avoir une estimation précise de la prescription et la consommation de progestatifs seuls en préménopause. La cohorte française GAZEL regroupant plus de 20 000 femmes de plus de 45 ans employées d'EDF-GDF, rapporte 36% d'utilisatrices de progestatifs en préménopause (Ringa et al. 2007). Plus récemment, une autre cohorte française, E3N, cohorte de près de 100 000 femmes travaillant auprès de l'éducation nationale âgées de plus de 40 ans montrait une prévalence d'utilisation allant de 11.3% en 1992 jusqu'à 25.9% en 2002 (Fabre et al. 2010). Mais les données concernant les indications thérapeutiques n'étaient pas disponibles.

Bien que ce ne soit pas son indication première, le progestatif seul est parfois prescrit en période post-ménopausique. Ce fait est relativement rare mais quelques études ont rapporté une utilisation chez la femme ménopausée. Il n'est néanmoins pas considéré à proprement parler comme un THM puisque ceux-ci sont toujours constitués d'une composante estrogénique afin de pallier la carence estrogénique survenant à la ménopause. Il a été proposé que l'administration de progestatifs seuls en ménopause pourrait être intéressante pour certaines femmes chez qui les traitements estrogéniques sont contre-indiqués (Gompel 1993). De plus, la progestérone semble avoir un effet efficace sur les troubles du sommeil et les bouffées de chaleur survenant au début de la ménopause (Caufriez et al. 2011; Hitchcock and Prior 2012).

Ce travail de thèse ne concerne que les traitements à base de progestatifs seuls prescrits pour pallier certains symptômes ou maladies chez la femme en préménopause ou périménopause. Les traitements hormonaux contraceptifs ne seront pas analysés ici. Les contraceptifs sont plus fréquemment des estroprogestatifs ou micro-progestatifs, très faiblement dosés, et parfois des macro-progestatifs lors de contre-indications aux estrogènes pour mastopathies bénignes, fibromes, endométriose, ou méno/métrorragies fonctionnelles rencontrées fréquemment en périménopause.

4.4.2. Etat des connaissances sur la prise de progestatifs seuls et le risque de cancer du sein

Il n'y a à ce jour que très peu de publications concernant la consommation de progestatifs seuls avant la ménopause et leur rôle dans la survenue du cancer du sein. La première étude publiée sur ce sujet portait sur une population particulière (femmes atteintes de mastopathies bénignes) avec un effectif limité (44 cas de cancer du sein pour 1150 femmes) (Plu-Bureau et al. 1994; Plu-Bureau et al. 1999). Ces résultats ne suggéraient pas d'association positive entre prise de progestatifs seuls et risque de cancer du sein. Au contraire, pour un type de traitement particulier (les dérivés de la testostérone), un effet protecteur vis-à-vis du cancer du sein semblait apparaître. Néanmoins, la catégorie de référence n'était pas composée exclusivement de non-utilisatrices. Plus récemment, les résultats de la cohorte française E3N ont montré une augmentation du risque de cancer du sein avec l'utilisation actuelle et prolongée de progestatifs seuls avant la ménopause (Fabre et al. 2007). Une étude finlandaise a montré que la prise de progestatifs en péri-ménopause n'était pas associée à la survenue de cancer du sein, néanmoins, il faut noter la faible prévalence d'utilisation de l'ordre de 1,4% (Lyytinen et al. 2010).

Quelques études ont rapporté une prise de progestatifs seuls en période post-ménopausique. La prévalence d'utilisation était souvent très faible, néanmoins il a été montré une augmentation du risque de cancer du sein associée à la prise de progestatifs seuls en post ménopause (Beral and Million Women Study 2003; Colditz et al. 1995; Magnusson et al. 1999; Newcomb et al. 2002; Saxena et al. 2010). Deux études ne montraient pas d'association avec la prise globale de progestatifs seuls mais le risque, bien que non significatif, semblait augmenter avec la durée de la prise (Dinger et al. 2006; Olsson et al. 2003).

Mécanismes biologiques envisagés

La progestérone est nécessaire à la différenciation des structures lobulo-alvéolaires du sein et à la préparation de la lactation pendant la grossesse.

Ses effets sur la prolifération épithéliale sont toujours sujets à controverse. Pour certains, la progestérone va avoir des effets antiprolifératifs et pour d'autres, elle est plutôt mitogène.

Certains ont d'abord avancé que la progestérone aurait un effet inhibiteur de la prolifération des cellules mammaires. Cet effet antimitotique a été observé aussi bien dans des modèles animaux

(McManus and Welsch 1984), que dans des lignées cellulaires de cancer du sein (Horwitz et al. 1985), ou encore dans des cultures de cellules normales (Gompel et al. 1986).

D'autres ont montré que la progestérone entraînait la prolifération des cellules normales du sein à la fois par l'activation de gènes de réplication de l'ADN, par l'activation de la formation des kinétochores (indispensables à la mitose), et par l'augmentation du nombre de cellules souches (Graham et al. 2009; Hilton et al. 2014). Ainsi, une altération dans ces *pathways* entrainerait une prolifération incontrôlée de l'épithélium mammaire induite par la progestérone.

Lydon a suggéré qu'*in vitro* la progestérone avait dans un premier temps une action de stimulation de la prolifération suivie d'un arrêt du cycle cellulaire si bien que l'effet à long terme serait une inhibition de la croissance cellulaire (Lydon and Edwards 2009). Une autre étude a proposé que la composante progestative du THM réactivait dans un premier temps des cellules souches ou des cellules tumorales dormantes, puis ces cellules proliféraient ensuite grâce aux propriétés activatrices de la composante estrogénique (Horwitz and Sartorius 2008).

Les différents types de progestatifs de synthèse utilisés à travers le monde n'ont pas les mêmes propriétés et il a été montré que leur effet sur la prolifération de lignées cellulaires mammaires pouvait être différent (Chen et al. 2011; Courtin et al. 2012). Les activités estrogénique et androgénique de progestatifs comme certains dérivés de la testostérone (Noresthisterone, Lynestrenol...) ont été mis en avant pour expliquer un possible rôle de ces hormones dans le cancer du sein (Schindler et al. 2008).

La grande disparité des résultats concernant le rôle des progestatifs sur le tissu mammaire ne permet pas d'établir de consensus ni d'extrapoler facilement ses résultats à la carcinogénèse mammaire. D'autres études doivent être menées afin d'approfondir ces résultats.

4.5. Les traitements hormonaux de la ménopause

4.5.1. Indications thérapeutiques et pratique médicale

A la ménopause, la chute du niveau d'estrogènes circulants (hypoestrogénie) peut s'accompagner de troubles dits « climatiques » et favorise aussi le développement de l'ostéoporose.

On estime qu'une femme sur deux va ressentir les symptômes de la ménopause :

- Symptômes vasomoteurs :
 - Bouffées de chaleur (le plus fréquent)
 - Sudation nocturne
- Symptômes génitaux et urinaires:
 - Sécheresse et atrophie vaginales
 - Dysurie

Ces troubles peuvent avoir une fréquence et une intensité variables et s'ils diminuent souvent avec le temps, ils peuvent rester présents plus de 10 ans après le début de la ménopause (Freeman et al. 2014). Les femmes se plaignent aussi d'autres troubles non spécifiques de cette période tels que des troubles du sommeil, de l'humeur ou encore des troubles cognitifs (Ameratunga et al. 2012).

A plus longue échéance, la privation estrogénique peut entraîner une ostéopénie (baisse de la densité osseuse) et un risque accru de fracture (Raisz 2005).

Le traitement hormonal de la ménopause ou THM vise à pallier la carence estrogénique (et ses effets secondaires indésirables) consécutive à l'arrêt de la fonction ovarienne survenant à la ménopause. Un THM peut améliorer, voire faire disparaître complètement certains symptômes de la ménopause, et à long terme, il prévient l'ostéoporose.

Au début du 20^{ème} siècle, les médecins ont commencé à traiter les symptômes de la ménopause à l'aide d'**estrogènes**, très efficaces pour lutter contre les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes ou les troubles de l'humeur. Les estrogènes conjugués équins (CEE) furent développés aux États-Unis puis, sous la pression d'une industrie pharmaceutique puissante, largement répandus à travers le pays. La survenue de cancer de l'endomètre associée à la prise d'estrogène seul (Smith et al. 1975; Ziel and Finkle 1975) a été rapidement prévenue en France dès la fin des années 1970 par **l'adjonction de progestatif** au traitement (Thom et al. 1979; Whitehead et al. 1981). Cette recommandation a été suivie plus tardivement aux États-Unis vers la fin des années 1990 après la

publication de l'étude PEPI (Miller et al. 1995). Une récente revue de la littérature a confirmé que la combinaison estrogène-progestatif assurait une protection efficace contre l'hyperplasie ou le carcinome endométrial(e) (Furness et al. 2012).

Il existe plusieurs séquences d'administration des traitements estroprogestatifs. Les traitements dits « combinés » sont administrés de façon continue ou discontinue: estrogène et progestatif sont prescrits en même temps (préparation fixe ou non) sur une période allant de 25 (schéma discontinu avec une interruption de quelques jours) à 30 jours par mois (schéma continu), ces traitements sont sans « règles ». Les autres traitements sont prescrits de manière « séquentielle »: une première phase estrogénique d'environ 14 jours précède une seconde phase estroprogestative de quelques jours. Le progestatif est alors donné de façon séquentielle. Ce type de traitement séquentiel peut être continu, on aura alors une prise d'estrogène tout au long du mois, ou discontinu, la prise d'estrogène s'arrête en même temps que la prise du progestatif. L'arrêt du progestatif entraîne souvent des hémorragies de privation, qui peuvent être confondues avec les menstruations.

Consommation des estrogènes seuls en France et dans le monde

Aujourd'hui, les estrogènes seuls sont prescrits uniquement aux femmes ayant subi une hystérectomie. Les préparations estrogéniques les plus prescrites à travers le monde sont l'estradiol et les estrogènes conjugués équins. Aux États-Unis, la prescription s'oriente essentiellement vers cette dernière. Les estrogènes conjugués équins sont aussi prescrits dans certains pays européens tels que le Royaume-Uni, les Pays-Bas ou encore l'Allemagne mais n'ont pas l'exclusivité (Bakken et al. 2011). L'estradiol est la molécule majoritairement prescrite en France et dans de nombreux pays européens, en particulier dans les pays nordiques (Finlande, Suède, Norvège, Danemark)(Jernstrom et al. 2003; Lyytinen et al. 2009; Stahlberg et al. 2004b), mais aussi en Italie et dans une moindre mesure en Allemagne et au Royaume-Uni (Bakken et al. 2011). La voie orale est prédominante sauf en France et en Italie (Chiapparino et al. 1999)

Consommation des combinaisons estroprogestatives en France et dans le monde

Il existe une **particularité française** concernant la prescription de progestatifs. En effet, c'est le seul pays à prescrire très largement de la progestérone naturelle, molécule synthétisée en laboratoire mais identique à la molécule endogène. Elle se trouve principalement sous forme orale

ou encore sous forme de traitement local. Jusque dans les années 2000, les progestatifs majoritaires restaient les dérivés de la progestérone tels que l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de nomégestrol, la promégestérone ou encore la dydrogestérone, molécule très proche chimiquement de la progestérone naturelle.

L'AFSSAPS a édité un rapport en 2005 décrivant l'utilisation des THM et leurs effets sur le risque de cancer du sein. Selon les sources, la prévalence de l'utilisation de THM était estimée en 2000-2002 autour de 20-25% chez les femmes de 40 à 65 ans en France. En 2002, l'étude de cohorte américaine de la Women's Health Initiative (WHI) montrant une association entre la prise de THM et la survenue du cancer du sein a fait chuter drastiquement les prescriptions des THM à travers le monde. L'étude de deux cohortes françaises, E3N et GAZEL, a permis d'estimer la baisse du taux d'initiation d'un THM à environ -70% en France dans les 3 à 5 ans qui ont suivi l'annonce des résultats de la WHI (Fournier et al. 2011). Il a aussi été rapporté des changements dans le type de molécule et la voie d'administration. La prise d'estrogène transdermique associé à la progestérone naturelle est devenue le traitement prédominant, alors que la prise de dérivés synthétiques de la progestérone autrefois majoritaire, a décliné (Fournier et al. 2011). Les raisons de l'utilisation des THM auraient aussi évolué avant et après 2002, les femmes françaises prennent aujourd'hui plus de THM pour pallier les troubles dus aux bouffées de chaleur ou aux insomnies, et elles en prennent moins en prévention de l'ostéoporose (Fournier et al. 2013).

La prescription des THM à travers le monde est très variée. Les États-Unis ont un traitement largement majoritaire : l'association de CEE et de MPA (Acétate de médroxyprogestérone). Les prescriptions de THM ont fortement augmenté jusqu'en 1999, puis se sont stabilisées jusqu'en 2002. On estime qu'aux États-Unis, la proportion de femmes âgées de 50 à 74 ans sous THM est passée de 33% en 1995 à 42% en 2001 (Hersh et al. 2004). Suite à la polémique engendrée en 2002 par la WHI, il a été constaté une baisse importante de la prescription de THM dès la fin de l'année et en 2009, les prescriptions avaient diminué de plus de 70%. Ces prescriptions se sont aussi fortement orientées, comme en France, vers une voie d'administration transdermique et de faibles doses de THM (Ettinger et al. 2012).

En Europe du Nord, les prescriptions sont majoritairement des dérivés de la testostérone (Campagnoli et al. 2005; Jernstrom et al. 2003; Stahlberg et al. 2004b). L'utilisation de MPA est aussi rapportée dans ces pays avec une proportion de 20 à 30% selon les pays (Jernstrom et al. 2003; Lyytinen et al. 2009). En Norvège, la prévalence d'utilisation des THM était importante avec environ 40% chez les femmes ménopausées (45-65 ans) (Bakken et al. 2001). Ce pays a ensuite montré une diminution de 48% de l'utilisation des THM entre 2002 et 2007 (Kumle 2008).

Au Royaume-Uni, les traitements les plus prescrits sont les dérivés de la testostérone. Néanmoins on retrouve aussi la MPA (Beral and Million Women Study 2003). En 2001, la prévalence d'utilisation était estimée à près de 30% chez les femmes âgées de 50 à 74 ans et est tombée à 11% en 2005 (Menon et al. 2007).

En Europe centrale et du Sud, comme en Italie ou en Espagne, la majorité des progestatifs sont des dérivés de la progestérone et on retrouve une utilisation très occasionnelle de progestérone naturelle (1 à 2%)(Bakken et al. 2011). En Espagne, la prévalence d'utilisation des THM chez les femmes de 50 à 59 ans était faible en 2002 (11%) et a chuté de près de 90% en 2007 (Barbaglia et al. 2009). En Italie la prévalence d'utilisation a chuté de presque 18% en 1997 à 11% en 2003, mais le déclin avait déjà commencé avant la publication des résultats de la WHI (Parazzini 2008).

En Allemagne, on observe une majorité de dérivés de la testostérone (Dinger et al. 2006) et les prescriptions ont diminué de 25% environ dans les mois qui ont suivis l'annonce de la WHI(Heitmann et al. 2005). Au Pays-Bas, la prévalence d'utilisation des THM était plutôt faible, de l'ordre de 11% chez les femmes de 50 à 59 ans, en 2001. Elle tombe à 4% en 2004 (de Jong-van den Berg et al. 2006).

Au Canada, comme aux États-Unis, le progestatif majoritaire est l'acétate de méthoxyprogestérone. L'utilisation des THM était d'environ 30% en 2002 et chute à 15% en 2005 (De et al. 2010; Zbuk and Anand 2011) pour les femmes âgées de 50 à 69 ans.

La consommation de THM est donc très variable d'un pays à l'autre, aussi bien en termes de prévalence que de types de molécules prescrites, néanmoins, 2002 reste pour tous une année où les prescriptions ont fortement chuté (Ameye et al. 2014).

4.5.2. Etat des connaissances sur la prise THM et le risque de cancer du sein

Les premières grandes études épidémiologiques

L'augmentation de l'incidence des cancers du sein associée à la prise d'estrogènes conjugués a été rapportée la 1^{ère} fois en 1976 (Hoover et al. 1976). **La Nurses' Health Study** (NHS), cohorte américaine de 122 000 infirmières âgées de 30 à 55 ans à l'inclusion et initiée en 1976, a montré que le risque de cancer du sein augmentait avec la prise d'estrogène seul et de la combinaison estroprogestative (Colditz et al. 1995). Ce risque était restreint aux prises actuelles de traitement et

augmentait avec la durée de la prise. En 1997, la **méta-analyse d'Oxford** (Collaborative group on hormonal factors in Breast 1997) regroupant 51 études épidémiologiques de 21 pays, a aussi rapporté une augmentation du risque de cancer du sein associée à une prise récente et prolongée de THM.

L'étude de la **Women's Health Initiative** (WHI), fut initié en 1993 et enrôla jusqu'en 1998 plus de 160 000 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans au sein de 40 centres hospitaliers à travers les États-Unis (WHI Study Group 1998). Elle avait pour but d'évaluer les effets des régimes alimentaires, des traitements hormonaux de la ménopause et des suppléments vitaminiques sur de nombreux critères de santé tels que le cancer du sein, le cancer colorectal, les maladies cardiovasculaires ou encore le risque de fracture chez les femmes ménopausées. Au sein de cette vaste étude, un essai clinique concernant les estroprogestatifs a inclus 16 608 femmes non-hystérectomisées (Rossouw et al. 2002). Ces femmes prenaient soit 0,625 mg/jour d'estrogènes conjugués équins (CEE) + 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone (Campagnoli et al.), soit un placebo. Planifié pour durer 8,5 ans jusqu'en 2005, cet essai a été stoppé prématurément début 2002, quand les risques ont été jugés supérieurs aux bénéfices. On a alors observé dans le groupe traité, une augmentation du risque de maladies coronariennes, d'accident vasculaire cérébral (AVC), de thrombose veineuse ainsi que de cancer du sein, comparé au groupe placebo. Des bénéfices tels qu'une diminution des fractures du col du fémur et de cancer du côlon ont été rapportés mais jugés moins importants que les risques. Un second essai concernant uniquement les estrogènes seuls a été mené sur 10 739 femmes hystérectomisées avec un groupe prenant 0,625 mg/jour de CEE et l'autre groupe un placebo (Anderson et al. 2004). Cet essai a aussi été interrompu prématurément début 2004 pour une augmentation des risques d'AVC. Concernant le risque de cancer du sein, il était diminué de 23% dans le groupe traité comparé au groupe placebo. Ces résultats confirmés depuis en 2012 (Anderson et al. 2012), sont toujours discutés.

Le fait le plus marquant de la publication de la WHI en 2002 fut la baisse spectaculaire des prescriptions observée dès le second semestre 2002 aux États-Unis et partout dans le monde (Daubisse-Marliac et al. 2011; Fournier et al. 2011; Hersh et al. 2004; von Euler-Chelpin 2010).

En 1996 fut initiée au Royaume-Uni la **Million Women Study** (MWS). Plus d'un million de femmes âgées de 50 à 64 ans, furent suivies jusqu'en 2001, et en 2003 les résultats furent publiés dans le *Lancet*. On observait une augmentation du risque de cancer du sein pour les utilisatrices actuelles d'estroprogestatifs mais aussi d'estrogènes seuls. Cette étude a permis de comparer les effets des différents THM prescrits aux Royaume-Uni, aussi bien pour les progestatifs (par type : acétate de médroxyprogestérone, noréthistérone, norgestrel/lévonorgestrel, et séquence d'administration), que pour les estrogènes (CEE ou estradiol, et voie d'administration orale, transdermique, ou implant). Une augmentation du risque de cancer du sein était observée pour tous

les types et administrations de THM (Beral and Million Women Study 2003). Cette étude a, de plus, montré une augmentation de la mortalité associée à la prise actuelle de THM combiné.

En France, une grande étude de cohorte a été initiée en 1990. Il s'agit de la cohorte **E3N**, Étude Épidémiologique auprès des femmes de l'Éducation Nationale, qui a été menée auprès des femmes adhérentes à la MGEN (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale). Elle s'appuie sur environ 100 000 femmes volontaires nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990. Les résultats de cette étude ont confirmé que la prise actuelle de THM estroprogestatif était associée à une augmentation du risque de cancer du sein (Fournier et al. 2005). L'intérêt majeur de ces résultats était le fait que les THM à base de progestérone naturelle ne semblaient pas associés au risque de cancer du sein. L'augmentation du risque de cancer du sein serait donc restreint à l'utilisation de THM avec une composante progestative synthétique.

THM estroprogestatif et risque de cancer du sein - Revue de la littérature

A côté de ces grandes études épidémiologiques, de très nombreuses études ont aussi été réalisées dans divers pays depuis la fin des années 1990. Beaucoup se sont intéressées aux différentes composantes progestatives des THM, ainsi qu'à leur séquence d'administration. Ces études qui ont tout d'abord permis de confirmer le rôle de la prise d'estroprogestatifs dans la survenue des cancers du sein, ont aussi montré que ce risque était plus marqué pour les prises actuelles et augmentait avec la durée de cette prise (Amadou et al. 2013a; Bakken et al. 2011; Barnes et al. 2010; Calle et al. 2009; Chen et al. 2002; Daling et al. 2002; Flesch-Janys et al. 2008; Magnusson et al. 1999; Saxena et al. 2010).

Le **schéma d'administration des THM** semblait jouer un rôle dans la survenue du cancer du sein. Les administrations continues de progestatifs ont été rapportées comme étant plus fortement associées avec le risque de cancer du sein que les administrations séquentielles (Bakken et al. 2011; Dinger et al. 2006; Magnusson et al. 1999; Stahlberg et al. 2004b). Les résultats de nombreuses études allaient dans le même sens mais ne montraient pas de différence significative entre les deux schémas d'administration (Daling et al. 2002; Dinger et al. 2006; Jernstrom et al. 2003; Lee et al. 2005; Li et al. 2003; Lyytinen et al. 2010; Magnusson et al. 1999; Olsson et al. 2003; Saxena et al. 2010; Stahlberg et al. 2004b; Tjonneland et al. 2004; Weiss et al. 2002). D'autres études n'ont d'ailleurs pas retrouvé de différence entre les schémas d'administrations des THM (Beral and Million Women Study 2003; Chen et al. 2002; Li et al. 2003; Newcomb et al. 2002; Opatrny et al. 2008) et certaines ont observé des risques plus élevés pour les administrations séquentielles (Ross et al. 2000).

Ces études se sont aussi souvent intéressées au type de **molécules progestatives du THM**. Certaines composantes progestatives des THM telles que les dérivés de la testostérone semblaient augmenter plus fortement le risque de cancer du sein comparé au dérivés de la progestérone (Dinger et al. 2006; Ewertz et al. 2005; Flesch-Janys et al. 2008; Magnusson et al. 1999; Stahlberg et al. 2004b). Néanmoins, il était parfois difficile de différencier les molécules de progestatifs de la séquence d'administration. Ainsi, certaines molécules étant prescrites avec un schéma d'administration privilégié, il était parfois impossible de savoir qui de la molécule ou de l'administration pouvait être incriminée. De plus, selon les pays, la **dose mensuelle** prescrite peut varier en fonction de la séquence d'administration. Aux USA, les doses quotidiennes prescrites (principalement MPA) dans les schémas d'administration continue sont moindres si bien que la dose finale mensuelle est équivalente à celle prescrite dans un schéma séquentiel. Alors que dans les pays nordiques, la dose journalière (souvent l'acétate de noréthistérone) est identique quelle que soit la séquence d'administration si bien que la dose mensuelle est 2 à 3 fois plus élevée dans les administrations continues de THM.

La diversité de la composante progestative du THM aussi bien en termes de type de molécule, de schéma d'administration ou de dose prescrite fait qu'il est très difficile de conclure sur les effets des différentes composantes progestatives du THM. De plus, il est important de noter que la composante estrogénique peut elle aussi varier, même si on ne rapporte que principalement deux préparations : l'estradiol et les estrogènes conjugués équin.

Une nouvelle molécule, la **tibolone**, a été autorisée en France en 2000. Ce progestatif a des propriétés intéressantes puisqu'il possède aussi une forte activité estrogénique et est donc prescrit seul (sans administration conjointe d'estrogène). Peu d'études ont eu jusqu'à aujourd'hui l'opportunité d'analyser le risque de cancer du sein associé à la prise de tibolone car elle n'est pas encore très largement prescrite à travers le monde. En effet, même si elle est relativement fréquemment prescrite au Royaume-Uni et en Espagne, elle l'est beaucoup moins dans les autres pays européens et n'est pas disponible aux USA. Les premiers résultats concernant les effets de la tibolone sur le risque de cancer du sein ont montré une association positive et significative (Bakken et al. 2011; Beral and Million Women Study 2003; Lyytinen et al. 2010; Stahlberg et al. 2004b) et d'autres études n'ont pas rapporté d'association significative (Dinger et al. 2006; Ewertz et al. 2005; Flesch-Janys et al. 2008; Opatrny et al. 2008).

Nous avons vu précédemment qu'il existe de nombreux types de cancers du sein caractérisés entre autre par leur **histologie** ou leur **statut en récepteurs hormonaux**.

Les études analysant la prise de THM liée au risque des cancers du sein selon leur type histologique ont montré que les cancers de types **lobulaires** semblaient plus fortement associés à la prise d'estroprogestatifs que les cancers canalaire (Calle et al. 2009; Chen et al. 2002; Daling et al. 2002; Flesch-Janys et al. 2008; Fournier et al. 2008b; Kotsopoulos et al. 2010; Li et al. 2014; Li et al. 2008; Lyytinen et al. 2009; Newcomb et al. 2002). Néanmoins, la majorité de ces études ne montraient pas de différence significative entre les types histologiques. La faible prévalence des autres types histologiques ne permettait pas l'évaluation d'un risque significatif.

Les résultats des études comparant les caractéristiques des récepteurs hormonaux des tumeurs et leur association avec la prise d'estroprogestatifs étaient hétérogènes. Une majorité d'études ont rapporté une association entre traitements estroprogestatifs et risque de cancer du sein plus élevée (bien que non significativement différente) pour les tumeurs positives aux récepteurs aux estrogènes (RE+) (Daling et al. 2003; Tjonneland et al. 2004) ou double-positives (**RE+/RP+**) (Kotsopoulos et al. 2010; Lee et al. 2006; Li et al. 2003; Saxena et al. 2010) et d'autres ont constaté une augmentation du risque plus importante pour les tumeurs ER+/PR- (Fournier et al. 2008b).

Il faut noter que l'histologie et le statut en récepteurs hormonaux ne sont pas indépendants. Ainsi, les cancers lobulaires ont été associés aux cancers ER+/PR+ (Fournier et al. 2008b; Rosenberg et al. 2006). Néanmoins, Li et collaborateurs ont montré qu'au sein des tumeurs ER+, les cancers lobulaires étaient statistiquement plus fortement associés à la prise d'estroprogestatif que les cancers canalaire (Li et al. 2014).

Plus récemment, il a été rapporté que **l'intervalle de temps entre le début de la ménopause et l'initiation du traitement** jouerait un rôle vis-à-vis du risque du cancer du sein. En 2008, Prentice et collaborateurs ont montré que le risque de cancer du sein augmentait quand l'intervalle entre le début de la ménopause et l'initiation de la prise du traitement estroprogestatif diminuait (Prentice et al. 2008). Depuis, les résultats de la cohorte E3N et de la MWS sont venus confirmer cette hypothèse (Beral et al. 2011; Fournier et al. 2009).

Les traitements hormonaux de la ménopause combinant estrogène et progestatif ont été classés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme carcinogènes certains pour l'homme (IARC 2011a).

THM estrogène seul et risque de cancer du sein - Revue de la littérature

L'association entre prise d'estrogène seul et risque de cancer du sein est plus sujette à controverse que l'association avec la prise d'estroprogestatif. Des études rapportent une augmentation significative du risque de cancer du sein avec une prise globale ou actuelle d'estrogène seul (Bakken et al. 2011; Ewertz et al. 2005; Lee et al. 2006; Magnusson et al. 1999; Newcomb et al. 2002; Stahlberg et al. 2004b) mais de nombreuses autres n'observent pas d'association significative (Amadou et al. 2013a; Daling et al. 2002; Dinger et al. 2006; Jernstrom et al. 2003; Li et al. 2003; Lyytinen et al. 2010; Olsson et al. 2003; Opatrny et al. 2008; Ross et al. 2000). En 2012, la WHI a publié un article rapportant une diminution du risque de cancer du sein associée à la prise d'estrogène seul (Anderson et al. 2012).

De la même façon que pour les estroprogestatifs, les résultats de certaines études ont montré que l'association entre prise d'estrogènes seuls et risque de cancer du sein semblait légèrement plus forte pour les cancers de type lobulaire (Calle et al. 2009; Chen et al. 2002; Flesch-Janys et al. 2008). Les risques observés n'étaient cependant pas significativement différents, et d'autres publications ont rapporté des risques équivalents (Fournier et al. 2008b; Lee et al. 2006; Newcomb et al. 2002). Les résultats concernant le statut en récepteurs hormonaux ont montré des résultats hétérogènes avec des études rapportant pour certaines des risques plus élevés pour les tumeurs double-positives (Stahlberg et al. 2004a) et pour d'autres, pas de différence entre les types de tumeurs (Li et al. 2003).

En résumé, l'effet des estrogènes seuls sur le risque de cancer du sein reste controversé car les résultats sont hétérogènes. Néanmoins, les études s'accordaient sur le fait que le risque de cancer du sein associé à la prise d'estrogènes seuls est plus faible que celui associé à la prise de la combinaison estroprogestative. Les traitements hormonaux de la ménopause à base d'estrogène seul ont été classés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme carcinogènes probables pour l'homme (IARC 2011b).

Mécanismes biologiques envisagés

Il est aujourd'hui admis que le développement du cancer mammaire implique de nombreux facteurs liés à l'exposition aux estrogènes tout au long de la vie. Ceux-ci comprennent un âge précoce aux premières règles, une ménopause tardive, une obésité post-ménopausique, ou des taux élevés d'estradiol plasmatique. Mais les mécanismes par lesquels les estrogènes influencent la formation de la tumeur ne sont pas encore clairement élucidés. Deux mécanismes sont principalement proposés aujourd'hui :

- une stimulation de la prolifération des cellules mammaires via les récepteurs aux estrogènes (RE) couplée à un fort taux de mutations. En se liant à leur récepteur, les estrogènes peuvent agir comme des facteurs de transcription qui, en se fixant à des régions régulatrices de gènes modulent leur expression.

- une génotoxicité des métabolites de l'estradiol qui entrainerait une augmentation des mutations de l'ADN (mécanisme non médié par RE). Le métabolisme oxydatif des estrogènes entraîne la formation de molécules capables de lier directement l'ADN. Ces adduits causent une dépurination de l'ADN (libération d'une Adénine ou Guanine) entraînant des erreurs dans les mécanismes de réparation à l'ADN ainsi que des mutations ponctuelles (Santen et al. 2014; Yue et al. 2010). De plus, la formation de radicaux libres résultant de mécanismes d'oxydo-réduction de l'estradiol entrainerait des dommages à l'ADN (Yager 2000).

Les scientifiques s'accordent à dire que la prise d'estrogène seul a un effet plus faible sur le risque de cancer du sein que lorsqu'on lui adjoint un progestatif. Ce fait renforce l'hypothèse selon laquelle l'effet des estrogènes serait augmenté par les progestatifs (*« estrogen augmented by progestogen » hypothesis*) (Pike et al. 1993). Cette hypothèse a été avancée en réponse à l'observation de la prolifération des cellules épithéliales mammaires pendant la phase lutéale du cycle menstruel, quand les ovaires produisent à la fois estradiol et progestérone. De plus, la prolifération augmente particulièrement au niveau des unités terminales ducto-lobulaires où débute la majorité des carcinomes mammaires (Hofseth et al. 1999).

Comme nous avons déjà discuté précédemment, la progestérone et les autres progestatifs pourraient agir sur la prolifération du tissu mammaire. Des études ont suggéré que la composante progestative de THM pouvait conduire à un effet promoteur sur des tumeurs occultes préexistantes plutôt qu'à un effet initiateur sur de nouvelles tumeurs (Horwitz and Sartorius 2008; Santen et al. 2013; Santen et al. 2012).

Les mécanismes d'action des estrogènes et des progestatifs sur les cellules mammaires sont donc extrêmement complexes. De plus, les données expérimentales *in vitro* ne reflètent pas exactement l'environnement du tissu mammaire. Il paraît donc très difficile d'extrapoler ces résultats aux conditions réelles de la carcinogénèse mammaire.

Nous avons présenté la grande diversité des traitements prescrits, aussi bien en termes de molécules, de dose, ou de schéma d'administration, et il faut noter que ces traitements interagissent aussi avec de nombreux autres facteurs propres à chaque individu. Il en résulte donc une grande difficulté à prédire l'effet de ces traitements sur le tissu mammaire.

5. Surpoids et obésité

5.1. Description et physiopathologie de l'obésité

L'obésité et le surpoids correspondent à une accumulation anormalement élevée de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. La corpulence d'un individu est généralement mesurée à partir de l'**Indice de Masse Corporelle (IMC)**. Il est calculé comme suit : $\text{poids en (kg)} / \text{taille (m)}^2$. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini les classes permettant l'interprétation de cet indice (chez les adultes de 18 à 65 ans). Ces classes ont été déterminées en fonction du risque de morbidité associé (Figure 8).

Figure 8 : Catégories d'IMC selon l'OMS

IMC	Statut pondéral selon l'OMS
< 18,5	Maigreur
[18,5-25[Normal
[25-30[Surpoids
[30-35[Obésité modérée
[35-40[Obésité sévère
≥ 40	Obésité massive ou morbide

Cet indice ne correspond néanmoins qu'à un indicateur de santé dont il faut savoir moduler l'interprétation selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la répartition graisseuse (l'adiposité abdominale a un effet plus délétère pour la santé) ou encore la masse musculaire (certains sportifs en bonne santé peuvent avoir un IMC élevé du fait d'une forte masse musculaire). Il ne correspond pas forcément au même degré d'adiposité d'un individu à l'autre mais reste néanmoins un très bon indice concernant la morbidité individuelle.

La physiopathologie de l'obésité relève de causes multiples mais c'est principalement le résultat d'un **déséquilibre de la balance énergétique** entre les apports et les dépenses énergétiques. Le contrôle de cette balance énergétique se fait via l'alimentation et/ou l'activité physique. De plus, le système nerveux est aussi à même de moduler cette balance en jouant sur le contrôle de la prise alimentaire ou sur les dépenses énergétiques. Même si on ne peut exclure une part génétique susceptible de favoriser le développement de l'obésité (via les systèmes de contrôle de la balance énergétique), on sait que les modifications des habitudes alimentaires et la sédentarité ont largement contribué à l'augmentation de la prévalence de l'obésité ces dernières décennies.

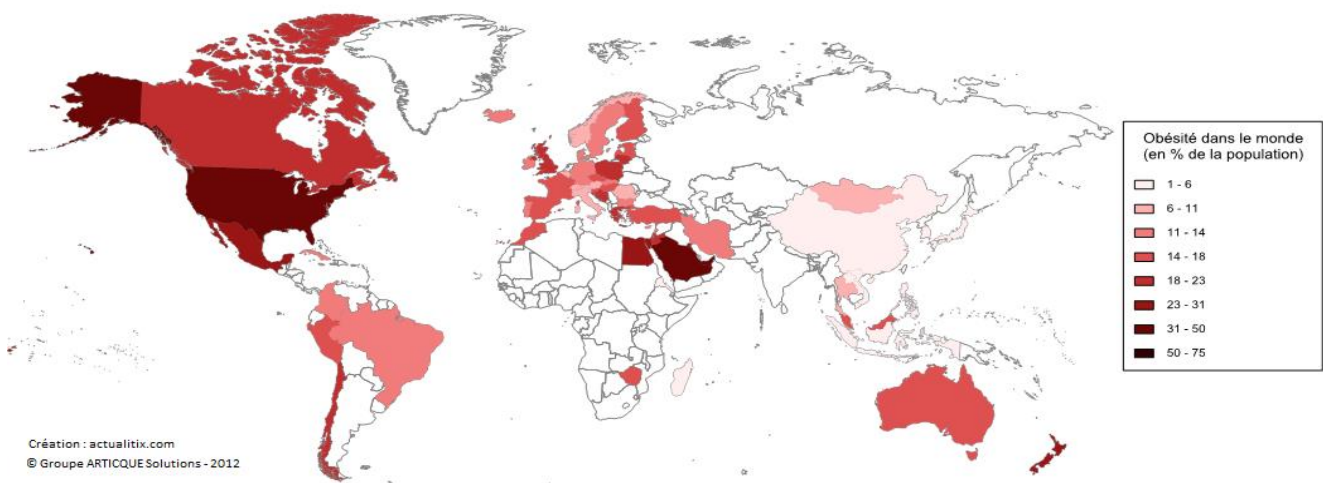
Lorsque les apports énergétiques sont supérieurs aux dépenses, l'excès de calories est stocké sous forme de lipides dans le tissu adipeux. L'augmentation de la masse grasse est ainsi le fait d'une augmentation de la taille des adipocytes (hypertrophie), puis d'une augmentation du nombre de ces cellules (hyperplasie).

Indépendamment de l'IMC, on peut distinguer deux formes d'obésité, selon la répartition de la masse grasse. Lorsque la masse grasse se situe plutôt dans le bas du corps, on parle d'**obésité gynoïde**. Celle-ci se retrouve préférentiellement chez les femmes jeunes non ménopausées. A la ménopause, un gain de poids se caractérise par une accumulation de graisse au niveau abdominal, c'est l'**obésité androïde**. Sur le plan métabolique, cette obésité viscérale abdominale est associée à une insulino-résistance préfigurant un hyperinsulinisme et un diabète de type 2. L'obésité gynoïde, plus fréquente chez la jeune adulte, n'est pas associée à des mécanismes d'insulino-résistance (Pichard et al. 2008).

5.2. Epidémiologie descriptive de l'obésité

L'obésité a atteint aujourd'hui les proportions d'une épidémie mondiale. Elle est devenue la première maladie non infectieuse de l'Histoire. En 2008, plus 1,4 milliard d'adultes étaient en surpoids dont plus de 500 millions étaient obèses. La prévalence de l'obésité a ainsi doublé entre 1980 et 2008. Plus de 2,8 millions de personnes meurent chaque année des conséquences du surpoids ou de l'obésité. Problème autrefois réservé aux pays à revenu élevé, l'obésité existe aussi désormais dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Néanmoins, les pays industrialisés montrent encore une plus forte prévalence de l'obésité (Figure 9).

Figure 9 : Prévalence de l'obésité dans le monde en 2012



En France, l'étude ObÉpi a publié en 2012 ses derniers résultats (ObEpi-ROCHE 2012). Cette enquête épidémiologique nationale qui étudie depuis 1997 l'évolution de la prévalence du surpoids et de l'obésité a montré qu'en 2012 plus de 32% des adultes étaient en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$) et 15% étaient obèses ($\text{IMC} \geq 30$). La prévalence de l'obésité en France a ainsi augmenté de 76% en 15 ans. Les femmes sont légèrement plus touchées par l'obésité que les hommes et un très net gradient social persiste (moins de 9% d'obèses chez les cadres supérieurs et 16-17% chez les artisans/ouvriers/agriculteurs). L'IMC augmente aussi fortement avec l'âge. Si moins de 18% des jeunes de 18 à 24 ans sont en surpoids ou obèses, ce taux passe à plus de 56% pour les personnes âgées de plus de 55 ans.

L'obésité chez l'enfant est l'un des plus graves problèmes de santé publique du XXI^{ème} siècle. Pour les enfants en surpoids, le risque de devenir obèse à l'âge adulte est important. L'OMS a adopté en mai 2004 sa stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé. Cette stratégie poursuit quatre objectifs principaux:

- Diminuer les facteurs de risque de maladies non transmissibles liées à une mauvaise alimentation et à la sédentarité par des mesures de santé publique.
- Mieux faire prendre conscience de l'influence de l'alimentation et de l'exercice physique sur la santé ainsi que de l'effet positif des interventions préventives.
- Encourager l'élaboration, le renforcement et l'application aux niveaux mondial, national régional, et communautaire de politiques et de plans d'action pour améliorer l'alimentation et développer l'exercice physique.
- Suivre les résultats des travaux scientifiques et promouvoir la recherche sur l'alimentation et l'exercice physique.

Pathologies associées

L'obésité est reconnue par l'OMS comme une maladie chronique grave puisqu'elle est à l'origine de nombreuses complications qui peuvent s'avérer sévères voire mortelles.

De nombreuses pathologies sont ainsi associées à l'obésité :

- Les complications métaboliques : les personnes en surpoids déclarent plus de diabète de type 2 et de dyslipidémies (hypercholestérolémie, hypertriglycémie) comparé aux personnes de poids normal (ObEpi-ROCHE 2012) pouvant entraîner l'apparition de maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose. Le syndrome métabolique, souvent associé à l'obésité abdominale, n'est pas considéré comme une maladie en elle-même mais plutôt comme un état préfigurant de nombreuses maladies métaboliques et cardiovasculaires.

- Les complications cardiovasculaires sont elles aussi très fréquentes : l'hypertension artérielle (HTA), l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, l'embolie pulmonaire ou les phlébites (ObEpi-ROCHE 2012).
- Les troubles musculo-squelettiques, en particulier l'arthrose, caractérisée par une altération du cartilage articulaire peuvent entraîner un réel handicap.
- Les complications respiratoires sont un autre phénomène majeur lié à l'obésité. Outre les fréquentes dyspnées d'effort, les personnes souffrant d'obésité sont sujettes à développer des apnées du sommeil pouvant être lourdes de conséquences.
- Enfin, une augmentation du risque de cancer gastrique, colorectal, et chez la femme, de cancers gynécologiques a été associée à l'obésité. Concernant l'association entre obésité et risque de cancer du sein de la femme, la ménopause représente un point critique puisque l'on observe une association inverse chez les femmes non ménopausées et une association positive chez les femmes ménopausées. L'état de lieux des connaissances concernant les facteurs anthropométriques et le risque de cancer du sein de la femme sera ainsi traité séparément selon le statut ménopausique dans les paragraphes suivants.

5.3. Etat des connaissances sur les facteurs anthropométriques et risque de cancer du sein chez la femme non ménopausée

Le surpoids et l'obésité sont inversement associés au risque de cancer du sein survenant avant la ménopause. En 2000, une analyse poolée de 7 cohortes et rassemblant près de 340 000 femmes, a montré une association inverse entre IMC et cancer du sein en préménopause. Les analyses ont montré que comparé aux femmes avec un IMC inférieur à 21kg/m², celles avec un IMC actuel supérieur à 31kg/m² avaient un risque relatif de 0,54 [IC95% 0,34-0,85] (van den Brandt et al. 2000). Une autre méta-analyse publiée en 2008 dans le Lancet a montré un risque relatif égal à 0,92 [IC95% 0,88-0,97] pour une augmentation de 5 points d'IMC (Renehan et al. 2008). Récemment, Amadou et collaborateurs ont réalisé une revue de la littérature qui montre globalement le rôle « protecteur » de l'obésité sur le risque de survenue du cancer du sein en préménopause (Amadou et al. 2013b). En effet de très nombreuses études ont montré des résultats similaires supportant cette hypothèse (Baer et al. 2010; Michels et al. 2006; Tehard and Clavel-Chapelon 2006; Weiderpass et al. 2004), et les quelques études ne montrant pas de risque significatif entre IMC et cancer du sein préménopausique ne la remettent pas en cause (Enger et al. 2000; Lahmann et al. 2004; Suzuki et al. 2013). Des études montrant une augmentation du risque de cancer du sein préménopausique ont

été réalisées à partir de populations particulières puisque essentiellement asiatiques ce qui suggère que d'autres composantes génétiques ou environnementales puissent jouer un rôle (Kawai et al. 2010; Wada et al. 2014).

D'autres facteurs anthropométriques ont aussi été étudiés comme l'IMC à différents âges, le gain de poids, les tours de taille et de hanches ainsi que leur rapport (tour de taille/ tour de hanches) ou encore l'analyse de silhouettes (Sorensen et al. 1983). Le rapport taille/hanches (RTH) qui est un bon indicateur de l'obésité abdominale est très étudié. Les résultats concernant l'association entre **RTH** et risque de cancer du sein préménopausique sont contrastés. Certaines études rapportent un sur-risque de cancer du sein associé à un RTH élevé (Amadou et al. 2013b; Harvie et al. 2003; Huang et al. 1999) alors que d'autres montrent une diminution du risque de cancer du sein (John et al. 2011; Tehard and Clavel-Chapelon 2006). Un **gain de poids** élevé a été montré associé à une diminution du risque de cancer du sein préménopausique (Huang et al. 1997; John et al. 2011; Michels et al. 2012; Weiderpass et al. 2004). Un **IMC élevé dans l'enfance, l'adolescence** ou au début de l'âge adulte (18-20 ans) a été largement associé à une diminution du risque de cancer du sein préménopausique (Baer et al. 2005; Baer et al. 2010; Harris et al. 2011; Magnusson and Roddam 2005; Magnusson et al. 2005; Sangaramoorthy et al. 2011; Weiderpass et al. 2004). L'IMC au début de la vie adulte (18-20 ans) a été proposé comme étant un fort déterminant du risque de cancer du sein préménopausique (Michels et al. 2006). De plus, il a été suggéré que l'association entre adiposité actuelle et cancer du sein chez la femme non ménopausée n'était observée que chez les femmes non minces au début de leur vie d'adulte (IMC à 20 ans>21) (Michels et al. 2012).

Mécanismes biologiques envisagés

Les premiers mécanismes biologiques envisagés pour expliquer la diminution du risque de cancer du sein préménopausique étaient une diminution des taux hormonaux endogènes (Key and Pike 1988). Il a été suggéré que l'obésité serait liée à une augmentation du nombre de cycles anovulatoires (Key and Pike 1988) mais des analyses réalisées afin d'étayer cette hypothèse ont conclu que la diminution du risque de cancer du sein préménopausique serait médiée par des facteurs autres que les problèmes liés à l'anovulation (Michels et al. 2006). La densité mammaire est soupçonnée de jouer un rôle dans l'association entre obésité et cancer du sein, mais cette hypothèse est toujours discutée et nécessite d'autres explorations (Boyd et al. 2006; Conroy et al. 2012; Pettersson et al. 2014).

Un possible biais de détection du cancer du sein chez les femmes obèses a été évoqué (Michels et al. 2006). En effet, les femmes obèses seraient moins promptes à se faire diagnostiquer

que les femmes de poids normal ce qui aurait pour conséquence de décaler la détection de leur cancer au moment de leur ménopause (au moment du dépistage organisé par exemple) ou juste après (Amy et al. 2006; Wee et al. 2000; Wee et al. 2004).

5.4. Etat des connaissances sur les facteurs anthropométriques et risque de cancer du sein chez la femme ménopausée

Contrairement au cancer du sein survenant avant la ménopause, un **IMC actuel** élevé est associé à une augmentation du risque de cancer du sein en post-ménopause (Ahn et al. 2007; Canchola et al. 2012; Eliassen et al. 2006; van den Brandt et al. 2000).

Des études ont montré une forte association entre le **gain de poids** et le risque de cancer du sein post ménopausique (Ahn et al. 2007; Alsaker et al. 2013; Canchola et al. 2012; Eng et al. 2005). Il a été suggéré que le gain de poids, plus que l'obésité, pourrait être un meilleur marqueur du risque de cancer du sein (Ahn et al. 2007; Feigelson et al. 2004). Le poids corporel reflète aussi bien la masse grasse (tissu adipeux) que la masse maigre (muscles, os, organes), alors que le gain de poids à l'âge adulte représente uniquement l'augmentation du tissu adipeux (Ballard-Barbash et al. 1990). Le gain de poids, représentant mieux l'adiposité corporelle, pourrait ainsi être un meilleur déterminant que le poids lui-même vis-à-vis du risque de cancer du sein.

Il a été suggéré que la **période pendant laquelle survenait le gain de poids** pouvait jouer un rôle important vis-à-vis du risque de cancer du sein après la ménopause (Ahn et al. 2007; Alsaker et al. 2013; Eliassen et al. 2006; Friedenreich 2001). Un gain de poids juste avant ou autour de la ménopause a été montré comme étant un fort déterminant du risque de cancer du sein (Alsaker et al. 2013; Bissonauth et al. 2009; Emaus et al. 2014; Han et al. 2006). Alors qu'un gain de poids pendant la période dite de « jeune adulte » paraissait moins associé au risque de cancer du sein post-ménopausique (Ahn et al. 2007; Alsaker et al. 2013; Eliassen et al. 2006; Eng et al. 2005). La NHS a suggéré qu'un gain de poids, particulièrement à partir de la ménopause augmentait le risque de survenue du cancer du sein (Eliassen et al. 2006). Les données concernant ce sujet sont encore assez rares et quelque peu hétérogènes. Peu d'études disposaient d'un historique du poids au cours de la vie qui permettait d'analyser précisément ces différentes périodes.

En préménopause, l'**IMC de la jeune adulte** est inversement associé au risque de cancer du sein. Il a été suggéré que cet effet protecteur vis-à-vis du risque de cancer du sein perdurait chez la

femme ménopausée. En effet, de larges études telles que la cohorte du NIH ou celle de la NHS ont rapporté une nette diminution du risque de cancer du sein post-ménopausique chez les femmes obèses pendant leur enfance ou au début de leur vie d'adulte (Ahn et al. 2007; Baer et al. 2010). Néanmoins, d'autres études n'ont montré aucune association (Eng et al. 2005; Feigelson et al. 2004; Krishnan et al. 2013).

Plus récemment, l'hypothèse d'une interaction entre le poids chez la jeune adulte et le poids actuel vis-à-vis du risque de cancer du sein post ménopausique a été avancée. Les résultats de la NHS ont montré que l'association entre cancer du sein post ménopausique et gain de poids était significativement plus élevée chez les femmes minces à 18 ans (Eliassen et al. 2006). Les résultats de la California Teachers Study Cohort viennent eux aussi étayer cette hypothèse et ont rapporté une association positive uniquement chez les femmes minces à 18 ans (Canchola et al. 2012). D'autres études n'ont elles, pas retrouvé que l'association entre gain de poids et cancer du sein différait selon l'IMC à 18-20 ans (Feigelson et al. 2004; Krishnan et al. 2013; Lahmann et al. 2005; Suzuki et al. 2011).

De nombreuses études ont montré que l'association entre adiposité et cancer du sein post ménopausique était modifiée par la prise de THM et qu'elle était restreinte aux femmes ne prenant pas de THM (Eliassen et al. 2006; Feigelson et al. 2004; Huang et al. 1997; Hvidtfeldt et al. 2015; Lahmann et al. 2005; Morimoto et al. 2002). Il apparaît aussi que l'association entre adiposité et cancer du sein post ménopausique serait plus forte chez les femmes plus âgées (Krishnan et al. 2013; Macinnis et al. 2004; Suzuki et al. 2013).

Les autres indicateurs d'adiposité tels que le tour de taille, le tour de hanches, le rapport tour de taille/tour de hanche (RTH) ont été associés à une augmentation du risque de cancer du sein post ménopausique. Le RTH est fréquemment rapporté comme étant associé à l'augmentation de la survenue du cancer du sein post ménopausique (Connolly et al. 2002; Friedenreich et al. 2002) bien que d'autres études n'aient pas rapporté de risque significatif (Lahmann et al. 2004). Le tour de taille et le tour de hanches ont été associés positivement avec le risque de cancer du sein (Fagherazzi G 2013; Gaudet et al. 2014; Lahmann et al. 2004) mais le risque disparaît après prise en compte de l'IMC (Gaudet et al. 2014). Une taille adulte élevée est associée à une augmentation du risque de cancer du sein (Fagherazzi G 2013; van den Brandt et al. 2000).

Mécanismes biologiques envisagés

A la ménopause, après l'arrêt de la fonction ovarienne, le principal site de production des estrogènes est le tissu adipeux. La synthèse des estrogènes se fait par l'aromatisation des androgènes dans les cellules adipeuses périphériques et est donc plus importante chez les personnes obèses. Cette augmentation des taux d'estrogène due à l'accroissement du tissu adipeux interviendrait dans l'augmentation du risque de cancer du sein (Siiteri 1987). Les mécanismes sous-jacents de l'augmentation des taux d'estrogènes résultent de plusieurs facteurs :

- L'obésité abdominale a été associée à une insulino-résistance entraînant un hyperinsulinisme (Evans et al. 1983). Sur le plan cellulaire, l'hyperinsulinisme est associé à une augmentation de l'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux (production des estrogènes), à une diminution de la concentration de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), qui entraîne une augmentation du taux d'estrogène libre, et à une stimulation de la croissance épithéliale via l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) (Pichard et al. 2008). De plus, l'insuline active la transcription du récepteur à l'estradiol (Jamin 2010).

- L'obésité entraîne également une augmentation des niveaux sanguins de facteurs pro-inflammatoires comme la leptine, la protéine C réactive, le Tumor Necrosis Factor (TNF) ou encore des interleukines. Ces substances induisent un état inflammatoire chronique favorable à la prolifération cellulaire.

- L'augmentation du taux d'acides gras libres (triglycérides) liée à l'obésité entraînerait une augmentation des estrogènes libres via la SHBG (Key et al. 2002).

L'insulino-résistance est un phénomène lié aussi bien à l'obésité qu'au manque d'activité physique. De plus, on sait que l'activité physique diminue le taux d'IGF-1 et inhibe les facteurs liés à l'inflammation chronique comme TNF ou l'interleukine 6. Obésité et manque d'activité physique convergent donc vers une augmentation de la prolifération cellulaire.

Globalement, la littérature sur ce sujet tend à montrer que l'adiposité est associée à la survenue de cancer du sein après la ménopause. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents paraissent très complexes et restent encore pour la plupart à confirmer. Néanmoins, le rôle prépondérant de l'insuline ou de l'IGF-1 sur le métabolisme des estrogènes est aujourd'hui une piste majeure de recherche concernant l'étude de l'adiposité dans la survenue du cancer du sein en période post-ménopausique.

6. Objectifs du travail doctoral

Les deux objectifs principaux de cette thèse sont :

- Le premier objectif est l'étude du rôle et des spécificités des traitements hormonaux utilisés en France et leur impact sur la survenue de cancer du sein. Cette partie se décline en deux chapitres : traitements par progestatifs seuls et traitements hormonaux de la ménopause.

La prescription de traitements hormonaux bien qu'en baisse depuis le début des années 2000 reste importante en France et dans les pays industrialisés. Les données épidémiologiques étudiant la relation entre le cancer du sein et la prise de traitements hormonaux de la ménopause sont très nombreuses. Cependant, les traitements prescrits en France, très différents de ceux utilisés dans les autres pays du monde, n'ont été que très peu étudiés. Une seule grande étude à ce jour a étudié la prise de THM en France et il était important de pouvoir confirmer les résultats déjà observés. L'effet délétère de la composante progestative du THM a amené à s'intéresser à la relation pouvant exister entre les traitements progestatifs seuls prescrits pendant la période pré- ou péri-ménopausique et le risque de cancer du sein

- le second objectif porte sur l'étude des relations entre l'IMC à différents âges et ses variations au cours de la vie et le risque de cancer du sein. Les analyses seront pratiquées séparément chez les femmes en pré- et en post-ménopause.

L'obésité est aujourd'hui considérée comme une épidémie mondiale et la France n'est pas épargnée. S'il est établi que le lien entre l'obésité et le cancer du sein diffère selon le statut ménopausique, le rôle de l'IMC et des variations de poids à différentes périodes de la vie doit être précisé. Les données dont nous disposons dans notre enquête nous permettent d'analyser l'évolution du poids au cours de la vie afin de répondre à ces questions.

Les traitements hormonaux et l'obésité sont tous deux des facteurs de risque modifiables et sont étroitement imbriqués. En effet, la ménopause a souvent des implications sur l'évolution du poids des femmes, et les THM, dont la prescription est dépendante de paramètres comme le surpoids, sont eux susceptibles d'interagir avec l'anthropométrie mais aussi directement sur la survenue de cancer du sein.

D'un point de vue biologique, l'intérêt de ce travail est d'apporter des éléments épidémiologiques complémentaires aux données déjà existantes sur le sujet, afin de mieux

appréhender les mécanismes d'action des traitements hormonaux et de l'obésité dans la survenue du cancer du sein de la femme.

D'un point de vue de santé publique, ce travail a pour objectif d'aider à une meilleure évaluation de la balance bénéfice/risque associée à la prise des progestatifs seuls et des THM particuliers prescrits en France, et d'encourager la poursuite de la mise en œuvre des stratégies de prévention de contrôle du poids à des âges ciblés.

MATERIEL et METHODES

Partie 2 : MATERIEL ET METHODES

1. L'étude CECILE

L'étude épidémiologique CECILE (**C**ancers du sein : **E**tude épidémiologique en **C**ôte d'Or et en **I**lle-et-Vilaine sur l'**E**nvironnement) est une étude cas-témoins en population générale réalisée dans les deux départements français de Côte d'Or et d'Ille-et-Vilaine. Son objectif principal est d'étudier le rôle des facteurs de risques environnementaux et professionnels dans la survenue du cancer du sein.

2. Recrutement des cas et témoins

Les cas sont des cas incidents de cancer du sein (in situ ou invasif) confirmés histologiquement et diagnostiqués entre avril 2005 et mars 2007. Les femmes étaient âgées de 25 à 75 ans à la date de diagnostic et résidaient dans l'un des deux départements. Elles ont été recrutées dans les centres de lutte contre le cancer de Rennes (Centre Eugene Marquis) et de Dijon (Centre Georges-François Leclerc), et dans les autres centres hospitaliers publics ou privés ayant un recrutement de cancer du sein (notamment le Centre Hospitalier Saint-Grégoire et l'Hôpital de Saint-Malo en Ille-et-Vilaine, Clinique du Parc en Côte d'Or). Parmi les 1553 cas éligibles identifiés au cours de la période d'inclusion, 163 ont refusé de participer, 151 n'ont pas pu être contactés, et 7 sont décédés avant l'entrevue. Au final, nous avons inclus **1232 cas** dans l'étude (soit un taux de participation de 79,3 %).

Les témoins étaient des femmes sans antécédents de cancer du sein au moment de l'inclusion, résidant au sein des mêmes départements et ayant le même âge que les cas (25-75 ans). Les témoins étaient sélectionnés aléatoirement par téléphone par l'intermédiaire d'un institut de sondage (institut CSA). La technique utilisée permettait de toucher l'ensemble des foyers du département, y compris ceux dont le numéro était inscrit sur liste rouge (en incrémentant de 1 le numéro de téléphone sélectionné sur l'annuaire). Si le foyer contacté comportait une femme satisfaisant aux critères d'éligibilité, il lui était proposé de participer à l'étude en recevant une enquêtrice à domicile. Pour la sélection des témoins, des quotas par âge ont été utilisés de façon à ce que la distribution par âge des témoins reflète celle des cas (appariement par fréquence sur l'âge par tranches de 10 ans). On a utilisé des quotas par catégorie socio-professionnelle (CSP), afin de refléter la distribution par

CSP des femmes de même âge de l'ensemble du département et de limiter les problèmes de sélection. Parmi les 1731 témoins éligibles ayant accepté de participer après un premier contact téléphonique, 260 ont refusé de participer à l'interview et 154 n'ont pas pu être recontactés. Au final, nous avons inclus **1317 témoins** (participation 76,1%).

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique (janvier 2005) et par l'Agence nationale de la protection des données (décembre 2004). Toutes les participantes ont signé un consentement éclairé avant d'être incluses.

3. Recueil des données et définitions des variables

Les données relatives à chaque sujet de l'étude ont été obtenues à partir d'un questionnaire standardisé, au cours d'entretiens en face-à-face menés par des enquêteurs formés. Par ailleurs, un prélèvement sanguin ou à défaut un prélèvement de salive a également été réalisé. La date de référence correspondait à la date de diagnostic pour les cas et à la date de consentement pour les témoins. L'entretien pouvait se dérouler quelques mois après. Il a été réalisé entre 2005 et 2008 et était d'une durée de 60 à 90 minutes. Nous avons obtenu des informations sur :

- la date de naissance
- les caractéristiques sociodémographiques, le niveau d'étude, la situation familiale et l'origine ethnique.
- les facteurs hormonaux et reproductifs : l'âge aux premières et dernières règles, la prise de contraceptifs oraux, de traitements contre l'infertilité ou de traitements hormonaux, les antécédents de chirurgie gynécologique (ovariectomie, hystérectomie), les dates et les issues de chaque grossesse ainsi que l'allaitement associé.
- les facteurs anthropométriques, poids et taille.
- les antécédents médicaux personnels, diabète, problèmes thyroïdiens, cardiaques ou vasculaires, maladies bénignes du sein, cancers.
- les antécédents familiaux de cancers.
- la consommation d'alcool et de tabac (active et passive) sur toute la vie.
- les activités physiques de loisirs
- l'historique résidentiel et professionnel, un questionnaire professionnel très détaillé permettait d'obtenir pour chaque emploi, les dates de début et de fin, le nom de l'employeur, les tâches effectuées, ainsi que les horaires.
- les habitudes alimentaires, un questionnaire général était proposé pendant l'entretien individuel puis un auto-questionnaire comportant un plus grand nombre d'items a été recueilli.

Nous avons obtenu les données biologiques concernant les tumeurs à l'aide du compte-rendu anatomopathologique : le stade tumoral, l'histologie, le statut des récepteurs hormonaux.

3.1. Variables sociodémographiques, reproductives, antécédents médicaux, et mode de vie.

Nous présentons ici en détail les variables utilisées dans les analyses. Ces variables ont été utilisées pour être évaluées individuellement en tant que facteur de risque de cancer du sein et certaines en tant que variables d'ajustement dans l'analyse de l'évaluation de l'association entre les traitements hormonaux, l'anthropométrie et la survenue du cancer du sein.

- le niveau d'éducation a été divisé en quatre classes : primaire, collège (BEPC), lycée (Baccalauréat), et supérieur (université ou autres).
- le statut marital a été divisé en quatre classes : marié ou vivant maritalement, célibataire, divorcée, veuve.
- l'âge aux premières règles a été divisé en cinq classes : ≤ 11 ans, 12 ans, 13 ans, 14 ans, ≥ 15 ans.
- la parité a été divisée en cinq classes : nullipare, 1, 2, 3, ≥ 4 grossesses à terme.
- L'âge à la première grossesse à terme a été divisé en quatre classes : < 22 ans, [22-24] ans, [25-27] ans, > 27 ans.
- La durée cumulée d'allaitement a été divisée en quatre classes : jamais, < 26 semaines, [26-52] semaines, > 52 semaines. Cette variable a été calculée uniquement chez les non-nullipares. Les classes choisies permettaient plus spécifiquement d'étudier les longues durées d'allaitement.
- Les antécédents de maladies bénignes du sein ont été classés en variable binaire : oui/non.
- Les antécédents familiaux de cancers du sein chez les apparentées du premier degré (mère, sœur, fille) ont été classés en variable binaire : oui/non.
- La consommation d'alcool a été prise en compte en calculant le nombre de verres moyens consommés sur toute la vie d'adulte (à partir de 20 ans). Elle a été divisée en quatre classes : jamais ou ≤ 3 verres/semaine, [4-7] verres/semaine, [8-14] verres/semaine, > 14 verres/semaine. Un verre d'alcool correspond à une unité d'alcool soit 10g d'alcool.
- La consommation de tabac calculée en paquet-année a été divisée en trois classes : jamais, ≤ 10 , > 10 paquets-années.
- L'activité physique de loisirs est calculée en MET-h/sem/an, cela correspond à l'intensité physique moyenne annuelle sur toute la vie d'adulte calculée à partir des données du compendium (Ainsworth et al. 2011) qui permet d'estimer la dépense énergétique de chaque activité physique.

Un MET (Metabolic Equivalent Task) correspond au rapport entre la consommation d'énergie au cours de l'effort et la consommation d'énergie au repos. La variable a été classée en 3 classes : pas d'activité, activité peu intense <3 MET-h/sem/an, activité intense ≥ 3 MET-h/sem/an), ou en 2 classes (pas d'activité, activité physique).

- La prise de contraceptifs oraux a été classée en variable binaire : oui/non.
- Le statut ménopausique a été divisé en deux classes : non ménopausée, ménopausée (ménopause naturelle, artificielle)

De plus, nous avons analysé et ajusté sur les variables d'appariement : l'âge divisé en tranches de cinq ans, et le département.

3.2. Données sur la ménopause

Il était primordial pour notre étude de déterminer le plus précisément possible le statut ménopausique des femmes.

La ménopause correspond à l'arrêt du fonctionnement ovarien et a pour conséquence l'arrêt définitif des règles. Néanmoins, il est parfois difficile de déterminer le statut ménopausique des femmes car de nombreux cas particuliers s'offrent à nous. Les femmes sous THM séquentiel peuvent toujours avoir des saignements mensuels qui s'apparenteront à de «fausses règles». Néanmoins, ces femmes ont perdu leur fonction ovarienne et sont donc ménopausées. Des femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale totale sont quant à elles ménopausées artificiellement. Si l'ovariectomie n'est pas totale (ablation incomplète des 2 ovaires), la fonction ovarienne peut être maintenue et les femmes ne sont pas ménopausées. Une hystérectomie entraîne de fait un arrêt des règles, néanmoins la fonction ovarienne est maintenue et la femme n'est donc pas ménopausée. Il faut noter que l'hystérectomie peut être accompagnée d'une ovariectomie, totale ou non. Certains contraceptifs peuvent parfois entraîner un arrêt des règles, des contraceptifs oraux pris sans interruption ou des DIU (Dispositif Intra-Utérin ou stérilet) tels que Mirena.

Le recueil des informations suivantes à partir du questionnaire m'a permis de déterminer le statut ménopausique des femmes :

- Date des dernières règles (mois, année)
- Contraceptif oral: non / oui
 - Si oui : date de prise (mois, année)
- Hystérectomie : non / oui
 - si oui : date de l'hystérectomie (mois, année)

- Ovariectomie : non / oui
 - si oui : nombre d'ovaires enlevés, et date de(s) opération(s) (mois, année)
- Statut ménopausique auto-déclaré : non ménopausée - peut être début ménopause - sous THM - ménopause naturelle - hystérectomie et/ou ovariectomie – règles arrêtées par radio/chimiothérapie – autre.

J'ai ainsi utilisé toutes ces informations pour déterminer le statut ménopausique.

Une femme était considérée comme **non ménopausée** si :

- Elle était toujours réglée à la date de référence ou si ses dernières règles dataient de moins de 12 mois (n=908).
- Elle n'était plus réglée mais sous contraceptif pouvant entraîner un arrêt des règles (n=59).
- Elle n'était plus réglée mais allaitait (n=2)
- Elle n'avait pas subi d'ovariectomie bilatérale totale.
- Elle avait subi une hystérectomie (avant arrêt naturel des règles) et était âgée de moins de 50 ans (n=16)
- Elle avait une date des dernières règles inconnue et était âgée de moins de 50 ans (n=9)

Une femme était considérée comme **ménopausée** si :

- Ses dernières règles dataient de 12 mois ou plus (ménopause naturelle, n = 936).
- Elle avait subi une ovariectomie bilatérale totale, avec ou sans hystérectomie (ménopause artificielle, n = 93)
- Elle prenait un THM (n=352)
- Elle avait subi une hystérectomie (avant arrêt naturel des règles) et était âgée de 50 ans ou plus (n=164).
- Elle avait une date des dernières règles inconnue et était âgée de 50 ans ou plus (n=10).

Les femmes ont ainsi été classées en 2 sous-populations :

- 994 femmes non ménopausées
- 1555 femmes ménopausées.

L'âge à la ménopause des femmes correspond à l'âge aux dernières règles pour les femmes dont cet âge était connu. Nous n'avons pas imputé d'âge à la ménopause pour les femmes hystérectomisées, sans date des dernières règles ou ayant pris un THM avant l'arrêt naturel des règles.

3.3. Données sur les traitements hormonaux, codage et générations de variables

Le questionnaire comportait un chapitre concernant les traitements hormonaux. Les femmes devaient détailler leur consommation de traitements hormonaux :

- l'âge (ou la date) de début de traitement.
- l'âge (ou la date) de fin de traitement.
- L'association ou non avec un autre médicament (pour les traitements estroprogestatifs non combinés dans une « préparation fixe »)
- Nom des médicaments
- Forme galénique : comprimé – injection- patch cutané – ovule/crème vaginale.

Afin de pallier les problèmes de mémoire, les femmes étaient aidées par une liste des principaux traitements hormonaux prescrits en France.

Après vérification de la cohérence des données, ces informations m'ont permis de générer diverses variables d'intérêt :

- La base de données du dictionnaire Vidal m'a permis de déterminer les molécules et **classes pharmaceutiques** des traitements hormonaux (estrogènes seuls, progestatifs seuls, combinaisons estroprogestatives) à partir du nom de médicament rapporté.
- Le questionnaire a permis de définir la voie d'administration des estrogènes (orale, cutanée, autre)
- Les dates de début et de fin de traitement ont permis de calculer
 - **L'ancienneté du traitement** (ou durée depuis l'arrêt du traitement):
 - Pour les progestatifs seuls, l'ancienneté du traitement est catégorisée en 2 classes selon la médiane de la variable continue : prise "récente" (arrêt de la prise ≤ 4 ans) et prise "ancienne" (arrêt de la prise > 4 ans).
 - Pour les THM, l'ancienneté du traitement est catégorisée comme suit: prise "actuelle" (arrêt de la prise < 1 an) et prise "ancienne" (arrêt de la prise ≥ 1 an).
 - **La durée du traitement**, découpée en tertiles. Pour les THM, les deux dernières classes sont regroupées pour plus de puissance.
 - **L'intervalle de temps** entre le début de la ménopause et le début du traitement hormonal de la ménopause (chez les femmes ménopausées).

Concernant les autres types de traitements hormonaux, nous ne disposions pas de données précises sur les contraceptifs oraux (uniquement dates de début et fin de prise), ni d'aucune donnée sur les autres types de contraceptifs (implants, DIU ou autre). Les traitements de la stérilité n'étaient rapportés que chez peu de femmes (6%) et parmi celles-ci, seules 14% avaient précisé un nom de médicament (principalement Clomid, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes). Nous avons donc uniquement pris en compte la prise de contraceptifs oraux en incluant cette variable dans l'ajustement des analyses de risque.

3.4. Données sur l'anthropométrie, codage et générations de variables

Le questionnaire comportait un chapitre concernant la taille et le poids au cours de la vie.

Les femmes devaient préciser leur taille à 20 ans, et leur poids à chaque décade depuis l'âge de 20 ans jusqu'à un an avant la date de référence (que l'on appellera par la suite poids actuel).

Après vérification de la cohérence des données (taille et poids à chaque décade), ces informations m'ont permis de générer diverses variables d'intérêt :

- L'IMC à chaque décade et un an avant la date de référence (IMC actuel). L'IMC a été calculé selon la formule suivante : $\text{poids (kg)} / \text{taille (m)}^2$
- Les variations d'IMC entre chaque décade.

J'ai ensuite catégorisé ces variables comme suit :

L'IMC est divisé en quatre classes selon les classes déterminées par l'Organisation Mondiale de la Santé : maigre <18.5 , normale $[18.5-25[$, en surpoids $[25-30[$, obèse ≥ 30 . Pour certaines variables comme l'IMC à 20 ans, pour des questions d'effectifs, les femmes en surpoids et obèses sont regroupées.

Les variations d'IMC sont divisées comme suit : perte ou gain d'IMC < 1 point (1 point= 1kg/m^2), gain d'IMC de 1 point, gain d'IMC de 2 points, gain d'IMC de 3 points ou plus. Lorsque les effectifs sont trop petits dans les catégories supérieures, celles-ci sont regroupées (≥ 2 points d'IMC). Nous avons également analysé les variations d'IMC à l'aide de la variable continue (par kg/m^2).

4. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS® (version 9.3 , Cary, Caroline du Nord, USA).

4.1. Analyses descriptives

4.1.1. Analyses classiques

Les analyses descriptives ont été réalisées à l'aide de statistiques usuelles telles que moyenne, médiane, fréquence, analyse de variance, ou étude de corrélation. Nous avons aussi utilisé des méthodes plus complexes d'analyses de trajectoires lors de l'étude de l'évolution des IMC au cours de la vie. Cette méthode est décrite plus en détail dans le paragraphe suivant.

4.1.2. Analyses de trajectoires

Nous nous sommes intéressés à un modèle d'analyse de trajectoires appelé « group-based trajectory modeling » développé par Daniel S. Nagin (Nagin 1999).

Principe de la méthode

Il s'agit d'un modèle mixte non paramétrique, appelé aussi modèle de mélange semi-paramétrique. Contrairement aux modèles mixtes paramétriques (modèles multiniveaux, modèles hiérarchiques ou analyses de courbes latentes) qui ont été conçus pour analyser des données organisées en structures hiérarchiques, les modèles non paramétriques permettent d'étudier des phénomènes qui peuvent évoluer selon des trajectoires différentes au cours du temps. Cette méthode a été conçue pour déceler la présence de sous-groupes, plutôt que d'en supposer l'existence. Elle évite les biais du modèle paramétrique lorsque la distribution des paramètres décrivant la trajectoire s'éloigne de la normalité. Elle permet ainsi d'identifier des points de cassures et d'isoler certains sous-groupes de trajectoires distincts.

Ce modèle peut être considéré comme un modèle à deux niveaux. Le 1^{er} niveau représente un ensemble de trajectoires individuelles décrites par une fonction mathématique polynomiale ou

autre. Dans le 2nd niveau, les trajectoires sont conceptualisées comme appartenant à un nombre fini de sous-groupes définis chacun par une équation différente.

Cette méthode peut être représentée graphiquement par des courbes modélisant chaque trajectoire en fonction du temps. Elle estime la proportion de la population assignée à chaque sous-groupe et permet également de déterminer pour chaque individu la probabilité d'appartenir à l'un ou l'autre des sous-groupes.

Elle permet ainsi de réaliser aussi bien des analyses descriptives d'une population que des analyses de risque en examinant les relations qui peuvent exister entre l'appartenance à un sous-groupe et certaines caractéristiques individuelles.

Ces analyses de trajectoires ont été effectuées à l'aide de la PROC TRAJ du logiciel SAS® (Jones 2007).

Modélisation et sélection du modèle

La détermination du modèle le plus adéquat se fait en plusieurs étapes distinctes suivant les recommandations et critères de sélection de Daniel S. Nagin (Nagin 2005).

○ Dans un 1^{er} temps, il faut déterminer le **nombre de groupes** qui seront modélisés. Ce choix se fait à l'aide de critères statistiques mais aussi en fonction de la pertinence clinique ou des connaissances bibliographiques.

Le modèle le plus simple ne contient qu'un seul groupe et les modèles complexes contiennent plusieurs groupes. Le choix du modèle le plus adéquat se fait en comparant le modèle à n groupes avec le modèle à n+1 groupes. Le critère de sélection se base sur la comparaison des valeurs du critère d'information bayésien (ou BIC) des 2 modèles (modèle à n et n+1 groupes). On estime ainsi le Logged Bayes factor :

$$2 \times (\Delta \text{ BIC}) \text{ avec } \Delta \text{ BIC} = \text{BIC}_{(n+1 \text{ traj})} - \text{BIC}_{(n \text{ traj})}$$

On détermine ensuite le meilleur modèle à l'aide de la table de décision inspirée de l'échelle de Harold Jeffreys et reprise par Nagin (Jones 2001) (Tableau 1) :

Tableau 1 : Tableau d'interprétation du logged Bayes factor pour la sélection du meilleur modèle

$2 \times (\Delta \text{BIC})$	Evidence against higher model
[0-2]	Not worth mentioning
] 2-6]	Positive
] 6-10]	Strong
>10	Very strong

Le modèle à $n+1$ groupes est considéré meilleur que le modèle à n groupes si le double de la différence de leur BIC est supérieur à 10.

Cette procédure est répétée jusqu'à l'obtention du modèle adéquat.

- Dans un 2nd temps, il faut identifier l'ordre des polynômes déterminant la **forme de chaque trajectoire**. La stratégie consiste à sélectionner une trajectoire cubique pour l'ensemble des groupes puis à diminuer l'ordre des modèles polynomiaux (cubique, puis quadratique, linéaire) jusqu'à obtenir les paramètres significatifs. On détermine ainsi l'équation de chaque trajectoire. Un groupe pourra ainsi être caractérisé par une courbe quadratique et un autre groupe par une évolution linéaire.

D'autres critères que le BIC entrent en jeu dans le choix du modèle. En effet, il est fréquent que le BIC augmente avec le nombre de groupes, or l'information ajoutée par un groupe supplémentaire n'est pas toujours justifiée. Il est donc primordial de valider le modèle sélectionné.

Cette validation repose sur les critères suivants :

- La **moyenne des probabilités d'appartenance à chaque groupe** (AvePP pour Average Posterior Probability) doit être supérieure à 70% pour tous les groupes. Il est assigné à chaque observation une probabilité d'appartenir à chacun des groupes, et l'observation est alors affectée au groupe pour lequel elle a la probabilité d'appartenir la plus forte.
- Le **rapport** $\frac{\text{prévalence réelle (P)}}{\text{prévalence estimée } (\hat{\pi})}$ doit être proche de 1. Ceci témoigne d'une bonne adéquation du modèle. La prévalence réelle découle directement de la répartition des individus dans chaque groupe. La prévalence estimée est calculée en fonction des paramètres du modèle. Ainsi, si tous les individus étaient assignés avec certitude à un groupe (moyenne des probabilités d'appartenance=1), les 2 prévalences, réelle et estimée, seraient égales.

- L'**OR de bonne classification** doit être supérieur à 5. L'OCC (Odds of Correct Classification) est défini par la formule suivante :

$$OCC = \frac{AvePP / (1 - AvePP)}{\hat{\pi} / (1 - \hat{\pi})}$$

Le numérateur correspond à la proportion d'individus bien classés sur la proportion d'individus mal classés par l'*AvePP* (basé sur la méthode du maximum de vraisemblance). Le dénominateur correspond au même rapport basé sur les prévalences estimées par le modèle. Un OCC supérieur à 5 témoigne du fait que les individus sont 5 fois mieux classés par le maximum de vraisemblance que par la prévalence estimée seule.

A la fin de la procédure, tous les individus sont classés dans un des groupes, même si, individuellement, sa trajectoire ne semble pas totalement en adéquation avec le groupe auquel il est attribué, cela reste néanmoins le meilleur classement « collectif » de tous ces individus.

Il est important de préciser comment cette procédure gère les données manquantes :

- si toutes les données sont manquantes, l'observation est éliminée de l'analyse
- si l'observation possède une ou plusieurs données manquantes, elle est affectée au groupe dont les données présentes correspondent le mieux à la trajectoire. Trop de données manquantes peuvent donc induire des classements « aléatoires » d'observations dans tel ou tel groupe.

Pour plus de robustesse, j'ai choisi d'éliminer de ces analyses de trajectoires les observations possédant plus de 2 données manquantes pour les analyses chez les femmes ménopausées (sachant que 99% des individus possédaient 4 valeurs d'IMC au minimum). Les individus avec plus d'une donnée manquante pour les analyses concernant les femmes non ménopausées (qui ne possédaient en moyenne que 3 valeurs d'IMC) ont été éliminés de l'analyse.

Le modèle adéquat doit donc respecter un ensemble complexe de critères. Néanmoins, la pertinence clinique concernant le nombre de groupes à choisir reste primordiale.

4.2. Analyses de risque

Les odds ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés à partir de régressions logistiques non conditionnelles. Des régressions logistiques polytomiques non

conditionnelles ont également été utilisées dans les analyses de sous-groupes de cas (analyses par type histologique, par statut en récepteurs hormonaux...).

Les tests de tendance sont réalisés à l'aide d'un modèle logistique utilisant comme variable d'intérêt la variable continue.

Toutes les analyses ont été ajustées sur l'âge (par tranches de 5 ans) et le département. Nous avons également ajusté sur les facteurs de risque du cancer du sein suivants: l'âge aux premières règles (≤ 11 , 12, 13, 14, ≥ 15 ans), la parité (0, 1, 2, 3, ≥ 4), l'âge à la première grossesse à terme (<22 , 22-24, 25-27, ≥ 28 ans), la durée d'allaitement (0, < 26 , 26-52, > 52 semaines), la prise de contraceptifs oraux (oui/non), et les antécédents familiaux de cancer du sein (oui/non). Dans les analyses concernant les traitements hormonaux, nous avons ajouté la variable d'IMC actuel dans l'ajustement. Dans les analyses concernant l'IMC et les variations d'IMC au cours de la vie chez les femmes ménopausées, nous avons ajouté la variable de prise actuelle de THM (prise actuelle de THM, prise ancienne de THM ou sans THM).

4.3. Puissance statistique de l'étude

Le tableau suivant montre pour chacune des populations d'analyses les OR minimum qui pourront être mis en évidence en fonction de la prévalence d'une exposition allant de 1% à 50% (Tableau 2). Ces OR sont calculés en situation bilatérale pour une puissance statistique de 80% et un risque α de 1^{ère} espèce de 5%. La population entière concerne 1232 cas et 1317 témoins, la population de femmes non ménopausées concerne 493 cas et 501 témoins, et la population de femmes ménopausées concerne 739 cas et 816 témoins.

Tableau 2 : OR minimum détectables selon la prévalence d'exposition

Prévalence de l'exposition	OR minimum détectable		
	Population entière	Femmes non ménopausées	Femmes ménopausées
1%	2,44	3,62	2,96
5%	1,58	2,01	1,78
10%	1,41	1,71	1,55
15%	1,34	1,59	1,45
20%	1,31	1,52	1,40
50%	1,25	1,43	1,33

RESULTATS

Description de la population

Partie 3 : RESULTATS - Analyse descriptive de la population CECILE

Nous nous sommes intéressés dans cette première partie de résultats aux caractéristiques des populations d'études analysées dans ce travail de thèse. Nous avons ensuite décrit les caractéristiques histologiques et les statuts en récepteurs hormonaux des tumeurs.

1. Description des caractéristiques des populations d'étude

Dans un premier temps, nous présentons les caractéristiques de la population de l'étude CECILE ainsi que celles des populations stratifiées sur le statut ménopause. Les tableaux suivants montrent la répartition des cas et des témoins en fonction des variables de stratification et de certaines caractéristiques.

Les femmes de l'étude CECILE se répartissent comme suit : 1232 cas et 1317 témoins. La population de femmes non ménopausées se compose de 493 cas et 501 témoins et la population de femmes ménopausées de l'étude CECILE se compose de 739 cas et 816 témoins.

Le Tableau 3 montre les répartitions des trois populations selon les variables de stratification : le département et l'âge. Dans la population globale, la distribution des cas par âge et par département est sensiblement identique (68% des cas et 65% des témoins sont originaires d'Ille-et-Vilaine). La moyenne d'âge à la date de référence est de 54,7 ans pour les cas et les témoins. Comme attendu chez des femmes non ménopausées, peu de femmes dépassent l'âge de 55 ans (2,6% chez les cas, 3,6% chez les témoins). Chez les femmes ménopausées, seules 3 femmes sont âgées de moins de 35 ans. Les distributions des cas et des témoins par âge et par département restent sensiblement identiques après stratification sur le statut ménopause.

Tableau 3 : Répartition des cas et des témoins selon les variables de stratification

	Population entière			Femmes non ménopausées			Femmes ménopausées		
	Cas (n=1232)	Témoins (n=1317)	p [#]	Cas (n=493)	Témoins (n=501)	p [#]	Cas (n=739)	Témoins (n=816)	p [#]
Département									
Côte d'Or	391	456	0.122	156	171	0.404	235	285	0.192
Ille et Vilaine	841	861		337	330		504	531	
Age (ans)									
25-34	43	47	0.795	43	47	0.814	0	0	0.805
35-44	182	185		181	183		1	2	
45-54	377	396		256	253		121	142	
55-64	360	373		13	18		347	356	
65-75	270	316		0	0		270	316	

[#] p value du test du Chi² de comparaison des cas et des témoins

Le Tableau 4 montre les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude.

Au sein de la population globale, les cas sont plus souvent célibataires que les témoins avec un odds ratio de 1,65 et avaient un niveau d'étude plus élevé que les témoins. On observe un odds ratio de 1,29 pour les femmes ayant fait des études supérieures comparées à celles qui ont un niveau primaire. Cette augmentation est expliquée par des facteurs reproductifs, puisque l'association n'est plus significative après ajustement sur âge, département, âge aux premières règles, âge à la première grossesse, parité, allaitement (OR=1,01 [IC95% 0,77-1,33]).

Les tendances sont assez similaires chez les femmes non ménopausées et ménopausées pour les variables de statut marital et de niveau d'éducation. Nous observons une association entre les femmes non ménopausées séparées ou divorcées et le risque de cancer du sein. L'association positive retrouvée entre les femmes ayant fait des études supérieures et le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées disparaît après ajustement sur les facteurs reproductifs (OR=1,10 [IC95% 0,79-1,54]).

Tableau 4 : Répartition des cas et des témoins selon certaines caractéristiques socioéconomiques

	Population entière				Femmes non ménopausées				Femmes ménopausées			
	Cas (n=1232)	Témoins (n=1317)	OR	IC 95%	Cas (n=493)	Témoins (n=501)	OR	IC 95%	Cas (n=739)	Témoins (n=816)	OR	IC 95%
Statut marital												
Mariée	908	1009	1	ref	384	430	1	ref	524	579	1	ref
Célibataire	86	58	1.65	[1.16-2.33]	44	28	1.83	[1.10-3.04]	42	30	1.60	[0.98-2.60]
Séparée/Divorcée	135	129	1.14	[0.88-1.48]	55	34	1.79	[1.13-2.82]	80	95	0.91	[0.66-1.26]
Veuve	103	121	0.95	[0.71-1.28]	10	9	1.12	[0.44-2.84]	93	112	0.91	[0.67-1.24]
Niveau d'éducation												
Elémentaire	275	301	1	ref	37	34	1	ref	238	267	1	ref
BEPC	438	515	0.93	[0.75-1.16]	182	212	0.86	[0.51-1.46]	256	303	0.95	[0.74-1.22]
Baccalauréat	168	196	0.93	[0.70-1.23]	95	89	1.06	[0.60-1.88]	73	107	0.77	[0.54-1.10]
Université	351	305	1.29	[1.01-1.65]	179	166	1.13	[0.66-1.93]	172	139	1.40	[1.04-1.88]

Odds Ratios ajustés sur âge et département

Le Tableau 5 décrit les odds ratios associés aux facteurs hormonaux, reproductifs et aux antécédents médicaux personnels et familiaux.

La taille est associée au risque de cancer du sein, uniquement chez les femmes ménopausées. Le risque de cancer du sein augmente avec la présence d'antécédents personnels de maladies bénignes du sein et d'antécédents familiaux du premier degré de cancer du sein (mère, sœur, fille). Un âge aux premières règles tardif, un nombre de grossesse à terme élevé et un âge à la première grossesse précoce sont associés à une diminution du risque de cancer du sein. L'allaitement n'est pas significativement associé à une diminution du risque de cancer du sein même pour les durées les plus longues. Tous ces résultats ne sont pas modifiés par le statut ménopausique (hormis l'association entre l'âge aux premières règles tardif et le cancer du sein présente uniquement chez les femmes ménopausées). La prise de contraceptifs oraux montre un OR à la limite de la significativité pour la population globale. Cet OR devient non significatif après ajustement sur les facteurs reproductifs et médicaux (OR=0,88 [IC95% 0,72-1,08]). On ne retrouve pas d'association entre prise de contraceptifs oraux et risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées. Chez la femme ménopausée, nous n'observons d'association entre l'âge à la ménopause et le risque de cancer du sein.

Tableau 5 : Répartition des cas et des témoins selon les facteurs hormonaux, reproductifs et médicaux

	Population entière				Femmes non ménopausées				Femmes ménopausées			
	Cas (n=1232)	Témoins (n=1317)	OR	IC 95%	Cas (n=493)	Témoins (n=501)	OR	IC 95%	Cas (n=739)	Témoins (n=816)	OR	IC 95%
Taille à 20 ans (cm)												
<158	279	322	1	ref	92	92	1	ref	187	230	1	ref
[158-162[298	316	1.13	[0.90-1.43]	110	118	0.92	[0.61-1.39]	188	198	1.25	[0.94-1.67]
[162-167[340	377	1.09	[0.87-1.37]	155	137	1.09	[0.73-1.61]	185	240	1.04	[0.78-1.39]
≥ 167	312	301	1.29	[1.02-1.64]	135	153	0.92	[0.62-1.37]	177	148	1.67	[1.23-2.27]
donnée manquante	3	1			1	1			2	0		
Antécédent personnel de maladie bénigne du sein												
non	749	922	1	ref	321	373	1	ref	428	549	1	ref
oui	481	394	1.47	[1.25-1.74]	170	128	1.49	[1.13-1.98]	311	266	1.49	[1.21-1.84]
donnée manquante	2	1			2	0			0	1		
Antécédents familiaux du 1er degré de cancer du sein												
non	1019	1178	1	ref	415	462	1	ref	604	716	1	ref
oui	213	139	1.77	[1.40-2.23]	78	39	2.19	[1.45-3.31]	135	100	1.63	[1.23-2.16]
Age aux 1ères règles (ans)												
≤ 11	224	212	1	ref	93	90	1	ref	131	122	1	ref
12	294	300	0.94	[0.73-1.21]	115	128	0.93	[0.63-1.37]	179	172	0.98	[0.71-1.35]
13	287	288	0.94	[0.73-1.21]	132	114	1.15	[0.78-1.70]	155	174	0.82	[0.59-1.15]
14	227	264	0.81	[0.62-1.05]	84	99	0.82	[0.54-1.25]	143	165	0.81	[0.58-1.13]
≥ 15	184	240	0.72	[0.55-0.95]	66	67	0.98	[0.62-1.54]	118	173	0.63	[0.45-0.88]
donnée manquante	16	13			2	0			0	1		
Parité^a												
Nullipare	136	87	1	ref	57	37	1	ref	79	50	1	ref
1	195	175	0.72	[0.52-1.02]	86	62	0.92	[0.53-1.57]	109	113	0.61	[0.39-0.95]
2	484	469	0.64	[0.47-0.86]	205	199	0.59	[0.37-0.94]	279	270	0.65	[0.44-0.96]
3	294	398	0.45	[0.33-0.62]	111	153	0.40	[0.24-0.66]	183	245	0.46	[0.31-0.69]
≥ 4	123	188	0.40	[0.28-0.57]	34	50	0.35	[0.19-0.66]	89	138	0.41	[0.26-0.64]
Age à la 1ère grossesse à terme^b (ans)												
<22	266	355	1	ref	81	102	1	ref	185	253	1	ref
22-24	311	387	1.10	[0.88-1.36]	115	135	1.13	[0.76-1.67]	196	252	1.07	[0.82-1.40]
25-27	247	285	1.21	[0.96-1.54]	106	118	1.27	[0.85-1.91]	141	167	1.17	[0.87-1.57]
>27	272	203	1.89	[1.48-2.43]	134	109	1.77	[1.19-2.65]	138	94	2.03	[1.47-2.82]
Durée d'allaitement^b (semaines)												
jamais	538	583	1	ref	189	183	1	ref	349	400	1	ref
<26	404	455	0.99	[0.82-1.18]	180	194	0.92	[0.68-1.23]	224	261	1.04	[0.82-1.31]
26-52	96	117	0.92	[0.69-1.24]	42	50	0.85	[0.54-1.36]	54	67	0.97	[0.66-1.44]
>52	50	71	0.79	[0.54-1.16]	25	34	0.74	[0.42-1.30]	25	37	0.82	[0.48-1.40]
donnée manquante	8	4			0	3			8	1		
Prise de contraceptifs oraux												
non	389	383	1	ref	45	47	1	ref	344	336	1	ref
oui	843	933	0.82	[0.68-1.01]	448	454	1.03	[0.66-1.60]	395	479	0.77	[0.62-0.96]
donnée manquante	0	1			0	0			0	1		
Age à la ménopause^c												
<48									105	115	1	ref
48-50									136	157	0.85	[0.59-1.23]
51-53									133	126	1.03	[0.71-1.50]
≥ 54									88	105	0.82	[0.54-1.23]
donnée manquante									35	59		

Odds Ratios ajustés sur age et departement

a: nombre de grossesses à terme

b: pour les non-nullipares

c: pour les ménopauses naturelles ou ovariectomies

Nous n'observons pas d'association entre la consommation de tabac ou la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein. La pratique d'activité physique de loisirs était associée à une diminution du risque de cancer de sein quelle que soit l'intensité de la pratique sportive. Globalement, les résultats sont identiques dans les 3 populations.

Tableau 6 : Répartition des cas et des témoins selon les facteurs liés au mode de vie.

	Population entière				Femmes non ménopausées				Femmes ménopausées			
	Cas (n=1232)	Témoins (n=1317)	OR	IC 95%	Cas (n=493)	Témoins (n=501)	OR	IC 95%	Cas (n=739)	Témoins (n=816)	OR	IC 95%
Consommation de tabac (paquet-années)												
jamais	755	801	1	ref	255	238	1	ref	500	563	1	ref
]0-10[PA	249	282	0.96	[0.78-1.18]	130	147	0.90	[0.66-1.22]	119	135	1.02	[0.77-1.35]
≥ 10 PA	213	217	1.05	[0.84-1.31]	100	112	0.86	[0.62-1.19]	113	105	1.28	[0.95-1.74]
<i>donnée manquante</i>	15	17			8	4			7	13		
Consommation d'alcool (verres/semaine)												
jamais ou ≤3	960	993	1	ref	418	411	1	ref	542	582	1	ref
[4-7]	155	187	0.83	[0.65-1.05]	47	65	0.68	[0.45-1.02]	108	122	0.92	[0.69-1.22]
[8-14]	67	87	0.76	[0.54-1.06]	14	16	0.79	[0.37-1.66]	53	71	0.77	[0.52-1.12]
> 14	50	50	1.02	[0.68-1.54]	14	9	1.55	[0.66-3.68]	36	41	0.91	[0.57-1.46]
Activité physique												
jamais	396	372	1	ref	127	107	1	ref	269	265	1	ref
< 3 MET-h/sem/an	387	450	0.79	[0.64-0.96]	167	178	0.78	[0.55-1.09]	220	272	0.79	[0.62-1.01]
≥ 3 MET-h/sem/an	438	492	0.84	[0.69-1.02]	196	216	0.79	[0.57-1.09]	242	276	0.87	[0.68-1.12]
<i>donnée manquante</i>	11	3			3	0			8	3		

Odds Ratios ajustés sur age et departement

Dans cette étude, les cas de cancers du sein incidents ont été sélectionnés sur une base populationnelle dans les principaux hôpitaux publics ou privés de Côte d'Or et d'Ille-et-Vilaine afin d'assurer un recrutement le plus exhaustif possible. Les témoins ont été soigneusement sélectionnés afin de contrôler d'éventuels biais de participation selon les catégories socio-professionnelles. En outre, tous les facteurs de confusion potentiels importants seront pris en compte dans les analyses suivantes. La principale limite se trouve dans l'auto-déclaration. Comme dans toute étude cas-témoins, le biais de mémoire ne pouvait pas être exclu, mais il a été réduit dans notre étude par l'utilisation de questionnaires standardisés réalisés par des enquêteurs formés, et dans les conditions d'entrevue similaires pour les cas et les témoins.

2. Description de l'histologie et du statut en récepteurs hormonaux des tumeurs

Le Tableau 7 présente la distribution des cas en fonction de leur statut histologique et leur statut en récepteurs hormonaux. 82% des cas ont des tumeurs canalaire, 14% ont des tumeurs lobulaires (ou lobulaires mixtes) et 4% ont une autre histologie (médullaire, métaplasique, mucineux, papillaire, tubulaire).

Parmi les 1232 cas, seuls 8% ont un statut en récepteurs hormonaux inconnu. Une large majorité des cas sont positifs pour le récepteur aux œstrogènes (84%), et pour le récepteur à la progestérone (71%). Au final, 70,1% sont « double positif » (RE+/RP+), 13,9% sont classés RE+/RP-, 15,1% sont « double négatifs » (RE-/RP-), et seuls 10 cas soit moins de 1% sont RE-/RP+.

L'analyse conjointe des deux statuts a montré que parmi les cancers canaux, plus de 68% sont « double positifs » et les autres se répartissent relativement équitablement entre RE+/RP- et « double négatif » (13,3% et 17,4% respectivement). Parmi les cancers lobulaires, une très large majorité est positive pour les récepteurs aux œstrogènes (95,8%) avec une très grande proportion de « double positif » (79,9%).

Tableau 7 : Distribution des cas selon leur statut histologique et leur statut en récepteurs hormonaux dans la population totale de l'étude CECILE

RERP	Canalaire		Lobulaire		Autres		TOTAL	
RE+/RP+	629	(68.4%)	131	(79.9%)	34	(68.0%)	794	(70.1%)
RE+/RP-	122	(13.3%)	26	(15.9%)	10	(20.0%)	158	(13.9%)
RE-/RP+	8	(0.9%)	2	(1.2%)	0	(0.0%)	10	(0.9%)
RE-/RP-	160	(17.4%)	5	(3.0%)	6	(12.0%)	171	(15.1%)
NSP	89		9		1		99	
TOTAL	1008		173		51		1232	

% : pourcentage des récepteurs hormonaux (dont le statut est connu) parmi les différentes histologies.

La répartition des statuts histologique et hormonal des tumeurs est assez similaire chez les femmes non ménopausées et ménopausées (Tableau annexe 1 et Tableau annexe 2)

RESULTATS

Facteurs hormonaux et Risque de Cancer du Sein

Partie 4 : RESULTATS - Traitements hormonaux et risque de cancer du sein

1. Introduction

Les traitements hormonaux prescrits aux femmes sont très variés en France, aussi bien en période pré-ménopausique que post-ménopausique. On retrouve en France de fortes spécificités liées à l'utilisation de progestérone naturelle, ainsi qu'à de nombreux progestatifs de synthèse seuls ou en association avec un estrogène. Le peu de données disponibles actuellement nous a amené à nous intéresser à l'effet de ces types de traitement sur le risque de cancer du sein. Notre étude a permis de recueillir l'historique de la prise de traitements hormonaux chez les femmes.

Les traitements progestatifs seuls et les THM seront analysés séparément :

- Nous présenterons tout d'abord les analyses portant sur la consommation de **progestatifs seuls**, prescrits principalement en période pré ou péri-ménopausique. Les analyses s'effectueront sur la totalité de la population d'étude (2549 femmes, 1232 cas et 1317 témoins).
- Nous présenterons ensuite les analyses sur les **traitements hormonaux** spécifiques **de la ménopause** portant sur le sous-ensemble des femmes ménopausées (1555 femmes, 739 cas et 816 témoins).

Dans les deux cas, nous présenterons tout d'abord une analyse descriptive de l'utilisation des traitements chez les femmes témoins de l'étude CECILE, suivi d'une analyse du risque de cancer du sein lié aux traitements hormonaux.

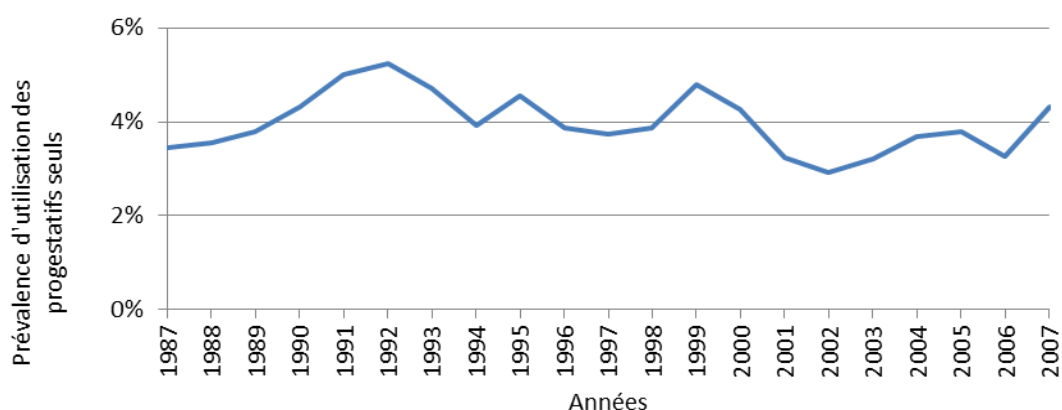
2. Traitements progestatifs seuls

2.1. Description de l'utilisation de progestatifs seuls chez les témoins

Parmi les 1317 femmes témoins, 130 ont déclaré avoir pris au moins une fois un progestatif seul au cours de leur vie, soit 9,9%. Parmi celles-ci, l'âge moyen du début du traitement était de 46 ans (écart-type 7,4) et la durée moyenne du traitement était de 5,1 ans (écart-type 5,4).

La Figure 10 montre que la fréquence d'utilisation des progestatifs seuls par les femmes témoins de l'étude CECILE se situe autour de 4% et qu'elle est stable entre 1987 et 2007.

Figure 10 : Prévalence de l'utilisation des progestatifs seuls chez les femmes de l'étude CECILE



Divers types de progestatifs seuls ont été utilisés (Tableau annexe 3). Parmi les 130 utilisatrices, 105 femmes ont précisé le type de progestatif : 17% ont pris de la progestérone naturelle (n=18) et 89% ont pris un progestatif de synthèse (n=93), certaines femmes pouvant avoir utilisé les deux types de traitement au cours de leur vie (n=15, soit 11%). Parmi les progestatifs de synthèse, les plus utilisés étaient l'acétate de nomégestrol (LUTENYL) (41%), la dydrogestérone (DUPHASTON) (22%), et la promegestrone (SURGESTONE) (17%).

Nous avons étudié les caractéristiques des femmes selon 3 catégories d'utilisation de progestatifs seuls. Le Tableau 8 compare les utilisatrices récentes (avec un arrêt de la prise datant de 4 ans ou moins), anciennes (arrêt de la prise datant de plus de 4 ans) et les non-utilisatrices de progestatifs seuls. Les utilisatrices anciennes de progestatifs seuls sont en moyenne plus âgées que

les non-utilisatrices ou les utilisatrices récentes. Les antécédents personnels de maladies bénignes du sein sont fortement liés à la prise de progestatifs seuls dont ils constituent une indication. Les utilisatrices anciennes de progestatifs seuls ont pris moins souvent de contraceptifs oraux. A l'inverse, elles prennent presque 2 fois plus de traitements hormonaux de la ménopause. Les utilisatrices de progestatifs seuls sont en majorité ménopausées à la date de référence.

Nous n'observons pas de différence entre les utilisatrices de progestatifs seuls et les non utilisatrices concernant l'IMC, les antécédents familiaux de cancer du sein, la parité, l'âge aux 1ères règles, l'activité physique de loisirs, ou la consommation d'alcool sur toute la vie.

Tableau 8 : Caractéristiques des témoins selon leur utilisation de progestatifs seuls

Caracteristiques #	Non-utilisatrices (n=1187)		Utilisatrices "récentes" (n=49)		Utilisatrices "anciennes" (n=76)		p*
Département							
Côte d'Or	411	(34.6%)	19	(38.8%)	25	(32.9%)	p=0.790
Ille-et-Vilaine	776	(65.4%)	30	(61.2%)	51	(67.1%)	
Age							
âge moyen	54.7	(11.2)	55.0	(6.8)	63.8	(6.8)	p<0.0001
IMC actuel							
IMC moyen	25.1	(5.0)	25.2	(4.8)	26.2	(5.2)	p=0.183
Antécédent personnel de maladie bénigne du sein							
non	846	(71.3%)	29	(60.4%)	42	(55.3%)	p=0.004
oui	341	(28.7%)	19	(39.6%)	34	(44.7%)	
Antécédents familiaux du 1er degré de cancer du sein							
non	1061	(89.4%)	46	(93.9%)	66	(86.8%)	p=0.458
oui	126	(10.6%)	3	(6.1%)	10	(13.2%)	
Prise de contraceptifs oraux							
non	332	(28.0%)	12	(24.5%)	36	(47.4%)	p=0.001
oui	854	(72.0%)	37	(75.5%)	40	(52.6%)	
Prise de THM							
non	837	(70.5%)	31	(63.3%)	22	(28.9%)	p<0.0001
oui	350	(29.5%)	18	(36.7%)	54	(71.1%)	
Statut ménopausique							
non ménopausée	480	(40.4%)	18	(36.7%)	2	(2.6%)	p<0.0001
ménopausée	707	(59.6%)	31	(63.3%)	74	(97.4%)	

pour les variables continues : moyenne (écart-type) , pour les variables catégorielles : effectif (pourcentage)

* p de l'analyse de variance (var continue) ou du test du Khi2 (var catégorielle)

2.2. Les progestatifs seuls et le risque de cancer du sein

2.2.1. L'ancienneté et la durée de la prise de progestatifs seuls

Le Tableau 9 montre que la prise d'un progestatif seul est associée au risque de cancer du sein avec un OR de 1,23 (IC 95% [0,94-1,60]).

Tableau 9 : Association entre risque de cancer du sein et prise de progestatifs seuls

	Cas (n=1232)	Témoins (n=1317)	OR	IC 95%
Jamais de progestatifs seuls	1083	1187	1	ref
Tous progestatifs seuls	149	130	1.23	[0.94-1.60]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de reference / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse a terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC a la date de reference / contraceptif oral / Statut ménopausique / prise de THM

Après stratification sur la durée depuis l'arrêt du traitement (ancienneté du traitement), l'augmentation de l'OR apparaît restreinte aux femmes ayant pris un traitement durant les 4 dernières années (OR=1,83), et parmi celles-ci, elle apparaît plus marquée pour les durées de traitement de 2 ans ou plus. Nous n'observons pas d'association entre la prise de progestatifs seuls arrêtés depuis plus de 4 ans et le cancer du sein, quelle que soit la durée de cette prise (Tableau 10).

Tableau 10 : Association entre risque de cancer du sein et prise de progestatifs seuls selon l'ancienneté et la durée de la prise

	Prise récente (Durée depuis l'arrêt ≤ 4 ans)				Prise ancienne (Durée depuis l'arrêt > 4 ans)			
	Cas	Témoins	OR	IC 95%	Cas	Témoins	OR	IC 95%
Jamais de progestatifs seuls	1083	1187	1	ref	1083	1187	1	ref
Progestatifs seuls	79	47	1.83	[1.24-2.70]	65	79	0.85	[0.59-1.22]
Durée < 2 ans	20	13	1.61	[0.77-3.38]	17	23	0.83	[0.43-1.59]
Durée [2-5] ans	28	15	2.11	[1.09-4.08]	30	32	0.93	[0.55-1.57]
Durée ≥ 6 ans	31	17	2.01	[1.09-3.72]	18	24	0.78	[0.41-1.49]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de reference / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse a terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC a la date de reference / contraceptif oral / Statut ménopausique / prise de THM

Note: 4 données manquantes pour les cas / 4 données manquantes pour les témoins

Les analyses effectuées par la suite ont été systématiquement stratifiées en fonction de la prise ou non de progestatifs seuls dans les 4 dernières années (**utilisation « récente »**).

2.2.2. Les classes de progestatifs seuls

L'analyse des différentes classes de progestatifs utilisés chez les femmes traitées au cours des 4 dernières années (Tableau 11) ne montre pas d'association entre la prise de progestérone naturelle et le risque de cancer du sein, mais les effectifs sont faibles (8 cas/9 témoins). A l'inverse, nous observons une augmentation des OR avec la prise de progestatifs de synthèse (OR=1,87). Cette association est sensiblement plus marquée pour les dérivés nor-prégnanes (OR=2,32).

Tableau 11 : Classes de progestatifs seuls et cancer du sein chez les utilisatrices récentes

	Cas	Témoins	OR	IC 95%
Jamais de progestatif seul	1083	1187	1	ref
Progestérone naturelle	8	9	0.82	[0.31-2.21]
Progestatif de synthèse	66	38	1.87	[1.22-2.86]
<i>Dérivé progestérone</i>	64	37	1.87	[1.21-2.88]
<i>Pregnane^a</i>	28	16	1.60	[0.84-3.04]
<i>Nor-Pregnane^b</i>	40	21	2.32	[1.33-4.07]
<i>Dérivé testosterone^c</i>	2	1		

a : Medroxyprogestérone Acetate, Chlormadinone Acetate, Cyproterone, Dydrogestérone,

b : Norgestrol Acetate, Promegestone

c : Norethisterone, Lynestrenol, Gestodene, Dienogest

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence/ Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme /Durée d'allaitement/Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC à la date de référence / contraceptif oral/ Statut ménopausique/ prise de THM

L'analyse des durées de prise des différentes classes de progestatifs montre que les prises récentes et prolongées de progestatifs de synthèse et plus particulièrement de nor-prégnanes sont fortement associées à une augmentation du risque de cancer du sein (Tableau annexe 4). Le p de tendance pour la variable continue de durée de prise de progestatifs de synthèse est très significatif (p=0,004).

2.2.3. Le statut en récepteurs hormonaux et l'histologie

Le Tableau 12 montre que l'association entre la prise de progestatifs seuls et le cancer du sein chez les utilisatrices de progestatifs seuls au cours des 4 dernières années est sensiblement plus marquée pour les tumeurs RE+ que pour les tumeurs RE -. Elle ne diffère pas selon le statut RP+/RP- de la tumeur.

Tableau 12 : Risque de cancer du sein et prise de progestatifs seuls selon leur statut en récepteurs hormonaux

Statut Récepteur Estrogène							
	Témoins (n=1317)		Cas RE+ (n=962)		Cas RE- (n=182)		
	N	N	OR	IC 95%	N	OR	IC 95%
Jamais de progestatif seul	1187	844	1	ref	162	1	ref
Prise récente de prog. seuls	47	64	1.93	[1.29-2.91]	10	1.48	[0.71-3.08]

Statut Récepteur Progestérone							
	Témoins (n=1317)		Cas RP+ (n=804)		Cas RP- (n=330)		
	N	N	OR	IC 95%	N	OR	IC 95%
Jamais de progestatif seul	1187	707	1	ref	288	1	ref
Prise récente de prog. seuls	47	52	1.9	[1.24-2.91]	23	2.02	[1.17-3.48]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de reference / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse a terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC à la date de reference / contraceptif oral / Statut ménopausique / prise de THM

Nous n'observons pas de différence entre les différentes histologies de cancers du sein (Tableau annexe 5).

2.2.4. Analyses complémentaires

Les traitements progestatifs seuls prescrits sans interruption tout au long du cycle sont plus fortement associés au risque de cancer du sein. La progestérone naturelle ne montre pas de différence selon le nombre de jours de prise par cycle, néanmoins les effectifs sont restreints (7 cas / 6 témoins). L'OR associé à la prise de progestatifs de synthèse pris de façon continue est égal à 2,37 (IC 95% 1,16-4,84) alors que celui associé à la prise de progestatifs de synthèse pris de façon discontinue est égal à 1,53 (IC95% 0,85-2,74).

La prise de THM étant très fortement associée à la prise de progestatifs seuls, nous avons cherché à évaluer si cette prise de THM pouvait interférer dans la relation entre prise de progestatif seul et augmentation du risque de cancer du sein. Nous avons analysé cette association stratifiée sur la prise actuelle de THM. Dans la strate 'utilisatrices actuelles de THM', l'OR représentant la prise récente de progestatif seul était de 1,57 (IC95% 0,48-5,09). Dans la strate 'non-utilisatrices actuelles de THM' l'OR était égal à 1,91 (IC 95% 1,22-3,00).

Les pathologies bénignes du sein étant une indication thérapeutique de la prise de progestatifs, nous avons cherché à savoir si l'association observée entre les progestatifs seuls et le cancer du sein était liée à l'effet propre du traitement ou si elle pouvait être expliquée par l'existence d'une pathologie bénigne. Parmi les femmes avec au moins un antécédent de maladies bénignes du sein, l'OR de prise récente de progestatifs seuls était de 1,63 (IC 95% 0,82-3,25) Parmi n'ayant pas déclaré de maladie bénigne du sein, cet OR était de 2,14 (IC 95% 1,30-3,53) indiquant que les maladies bénignes du sein ne sont vraisemblablement pas à l'origine de l'association observée avec les traitements à base de progestatifs seuls.

Nous avons effectué les analyses en prenant comme catégorie de référence les femmes n'ayant jamais pris aucun traitement hormonal (jamais de progestatif seul ni de THM). Les résultats montrent que les OR de prise récente de progestatif seul ne sont que peu modifiés : l'OR de prise récente de progestatif de synthèse est égal à 2,05 (IC95% 1,28-3,28), l'OR de la prise récente de dérivé nor-prégnane est égal à 2,64 (IC95% 1,42-4,93).

Enfin, l'analyse restreinte aux cancers du sein de type invasifs ne modifiait pas la relation avec la prise de progestatif seul. L'OR associé à la prise récente de progestatif seul était de 1,89 (IC95% 1,28-2,81).

3. Traitements hormonaux de la ménopause

3.1. Description de l'utilisation des THM chez les témoins

Les tableaux suivants décrivent les caractéristiques de la prise de THM parmi les femmes témoins ménopausées de l'étude CECILE.

Parmi les 816 témoins, 425 ont déjà pris un THM (52,1%). Elles ont commencé en moyenne à 50,2 ans, avec une durée moyenne du traitement de 7,6 ans (Tableau 13).

Les femmes les plus jeunes de la population d'étude (moins de 55 ans à la date de référence) ont pris beaucoup moins de THM que les femmes plus âgées, mais elles ont commencé le traitement plus précocement. Les femmes âgées de 65 ans et plus à la date de référence ont été moins souvent traitées par THM que les femmes entre 55 et 64 ans, et ont commencé le traitement un peu plus tard. Les durées de traitement diminuent avec l'âge.

Il n'y a pas de différence pour la prise d'estrogène seul et la prise d'estroprogestatif (50,2 ans et 50,4 ans respectivement, données non montrées).

Tableau 13 : Caractéristiques de la prise de THM parmi les femmes témoins ménopausées de CECILE

Âge à la date de référence	Nombre de femmes total	Effectifs (%)	Age de début du THM (ans)	Durée du THM (ans)
Moins de 55 ans	144	56 (38.9%)	46.3	3.9
Entre 55 et 64 ans	356	200 (56.2%)	50.3	6.9
65 ans et plus	316	169 (53.5%)	51.5	9.7
Total / moyenne globale	816	425 (52.1%)	50.2	7.6

Si l'on s'intéresse au dernier traitement par THM, 348 femmes sur les 425 utilisatrices de THM ont indiqué le type de THM utilisé (Tableau 14). Parmi celles-ci 102 (29%) ont été traitées par un estrogène seul, et 227 (65%) ont été traitées par un estroprogestatif. 19 femmes (6%) ont pris de la tibolone. Ce tableau montre également la distribution de la composante progestative chez les femmes témoins de l'étude CECILE traitées par un THM associant un estrogène et un progestatif. Globalement, la progestérone naturelle est utilisée chez 26% des femmes, les dérivés de la progestérone sont utilisés pour 67% alors que les dérivés de la testostérone ne sont utilisés que dans 6% des cas. Les progestatifs de synthèse les plus fréquemment utilisés sont la dydrogestérone (22 %),

l'acétate de nomegestrol et la promegestone (11% chacun) (Tableau annexe 6). Chez 207 femmes (soit 67%), l'estrogène (combiné ou non à un progestatif) était pris par voie cutanée et chez 104 femmes (soit 33%) l'estrogène était pris par voie orale. Néanmoins, des différences existent puisque la prise d'estrogène seul ou combiné avec la progestérone naturelle était essentiellement cutanée (86% et 91% respectivement) alors que pour la prise d'estroprogestatif de synthèse, la prise de la composante estrogénique était cutanée pour seulement 48% des cas (données non montrées).

Tableau 14 : Répartition de la prise de THM parmi les femmes témoins ménopausées de CECILE (dernier THM)

	Effectif	(%) [#]
Type de THM		
Estrogène seul	102	(29.3%)
Estrogène + progestatif	227	(65.2%)
Tibolone	19	(5.5%)
inconnu	77	
Type de progestatif (EP)		
Progestérone naturelle	60	(26.4%)
Dérivés de la Progestérone	153	(67.4%)
Dérivés de la Testostérone	14	(6.2%)
Voie d'administration de l'estrogène (E seul & EP)		
Cutané	207	(66.6%)
Oral	104	(33.4%)
inconnu	18	

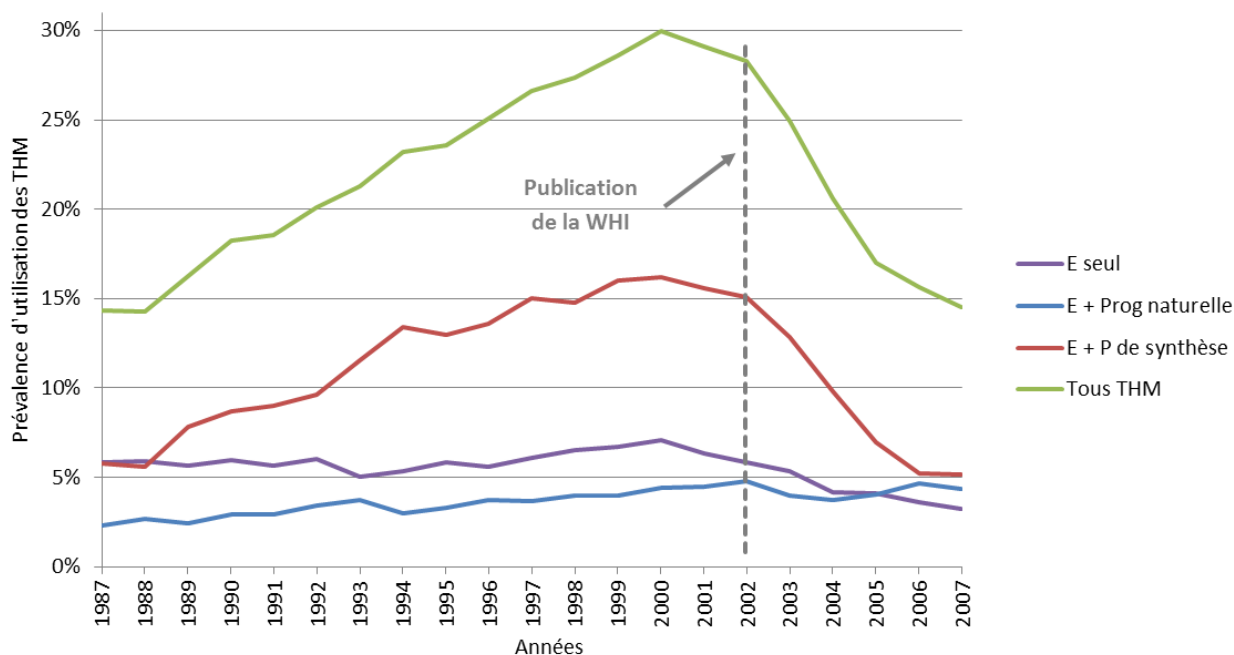
[#] pourcentage sur les THM connus

La Figure 11 représente l'évolution de l'utilisation des THM par les femmes témoins ménopausées de l'étude CECILE sur 20 ans, entre les années 1987 et 2007. La prévalence d'utilisation des THM tous types confondus passe de 15% en 1987 à 30% vers 2000-2002, puis chute rapidement pour retrouver en 2007 son niveau de 1987. La prise d'estrogène seul est stable jusqu'à la fin des années 1990, puis diminue légèrement jusqu'en 2007. La prévalence d'utilisation de THM contenant de la progestérone naturelle augmente progressivement jusqu'en 2002 et reste ensuite stable (4-5%). La prévalence d'utilisation des THM à base de progestatifs de synthèse augmente fortement jusqu'en 2000-2002 (15-16% de prévalence). En 2007, la prévalence de ces traitements a été divisée par 3. Cette baisse rapide correspond à la publication de l'étude WHI (Rossouw et al. 2002) en 2002.

Lorsque l'on s'intéresse aux estroprogestatifs uniquement, on observe qu'entre 2000 et 2007, la proportion d'utilisation de progestérone naturelle augmente très fortement comparée à celle des

progestatifs de synthèse. En effet, parmi les estroprogestatifs, la part de la progestérone naturelle passe de 21% à 46%, alors que celle des progestatif de synthèse diminue de 79% à 54% (données non montrées).

Figure 11: Prévalence de l'utilisation des THM chez les femmes ménopausées de l'étude CECILE



Le Tableau 15 montre que les utilisatrices anciennes de THM sont plus âgées que les non-utilisatrices ou les utilisatrices actuelles de THM.

Les utilisatrices actuelles de THM ont un IMC moins élevé et un niveau d'éducation plus élevé que les non-utilisatrices ou utilisatrices anciennes de THM. Globalement, les utilisatrices de THM (actuelles et plus encore pour les utilisatrices anciennes) ont plus d'antécédents personnels de maladies bénignes du sein. Les utilisatrices actuelles ont pris plus de contraceptifs oraux et les utilisatrices (anciennes et actuelles) ont pris plus de progestatifs seuls.

Nous n'observons pas de différences concernant les antécédents familiaux de cancers du sein, la parité, l'âge aux premières règles ou l'âge à la première grossesse. Les utilisatrices de THM ont plus d'activité physique de loisirs que les non-utilisatrices de THM ($p < 0.01$). Nous n'observons pas de différence concernant la consommation d'alcool et de tabac (données non montrées).

Tableau 15 : Caractéristiques des femmes témoins ménopausées selon leur utilisation de THM

Caractéristiques #	Non-utilisatrices (n=391)		Utilisatrices actuelles (n=125)		Utilisatrices anciennes (n=300)		p*
Département							
Côte d'Or	133	(34.0%)	54	(43.2%)	98	(32.7%)	p=0.101
Ille-et-Vilaine	258	(66.0%)	71	(56.8%)	202	(67.3%)	
Age							
âge moyen	61	(7.6)	59	(6.3)	64	(5.7)	p<0.0001
IMC actuel							
IMC moyen	26	(5.5)	24	(4.3)	26	(4.7)	p=0.003
Niveau d'éducation							
Elémentaire	142	(36.3%)	22	(17.6%)	103	(34.3%)	p=0.002
BEPC	140	(35.8%)	48	(38.4%)	115	(38.3%)	
Baccalauréat	50	(12.8%)	22	(17.6%)	35	(11.7%)	
Université	59	(15.1%)	33	(26.4%)	47	(15.7%)	
Antécédents familiaux du 1er degré de cancer du sein							
non	340	(87.0%)	110	(88.0%)	266	(88.7%)	p=0.790
oui	51	(13.0%)	15	(12.0%)	34	(11.3%)	
Antécédent personnel de maladie bénigne du sein							
non	290	(74.4%)	83	(66.4%)	176	(58.7%)	p<0.0001
oui	100	(25.6%)	42	(33.6%)	124	(41.3%)	
Prise de contraceptifs oraux							
non	177	(45.4%)	28	(22.4%)	131	(43.7%)	p<0.0001
oui	213	(54.6%)	97	(77.6%)	169	(56.3%)	
Prise de progestatifs seuls							
non	357	(91.3%)	107	(85.6%)	243	(81.0%)	p<0.0001
oui	34	(8.7%)	18	(14.4%)	57	(19.0%)	

pour les variables continues : moyenne (écart-type), pour les variables catégorielles : effectif (pourcentage)

* p de l'analyse de variance (var continue) ou du test du Khi2 (var catégorielle)

3.2. Les THM et le risque de cancer du sein

3.2.1. Les différents types de THM

Le Tableau 16 montre les OR de cancer du sein associés à la prise de THM selon l'ancienneté et la durée du traitement.

Les résultats montrent que la prise d'œstrogène seul n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein quelle que soit l'ancienneté ou la durée de cette prise. La prise de traitement estroprogestatif est associée à la survenue de cancer du sein mais uniquement pour les utilisatrices actuelles qui ont pris ce traitement au moins 4 ans. Une association à la limite de la

significativité est observée entre la prise actuelle de tibolone et l'augmentation du risque de cancer du sein.

Tableau 16 : Association entre types de THM et risque de cancer du sein selon l'ancienneté et la durée du traitement

	Prise actuelle				Prise ancienne			
	Cas	Témoins	OR	IC 95%	Cas	Témoins	OR	IC 95%
Jamais de THM	363	391	1	ref	363	391	1	ref
Estrogène seul	34	31	1.15	[0.67-1.96]	72	93	0.83	[0.58-1.21]
durée < 4 ans	14	10	1.62	[0.69-3.82]	26	32	0.89	[0.51-1.57]
durée ≥ 4 ans	20	20	0.96	[0.48-1.90]	39	53	0.77	[0.48-1.23]
Estroprogestatif	92	82	1.31	[0.91-1.87]	128	166	0.76	[0.56-1.02]
durée < 4 ans	18	26	0.82	[0.42-1.63]	25	38	0.63	[0.36-1.10]
durée ≥ 4 ans	73	56	1.52	[1.00-2.29]	101	128	0.80	[0.57-1.11]
Tibolone	17	8	2.35	[0.94-5.88]	10	15	0.59	[0.24-1.44]
durée < 4 ans	7	5	1.95	[0.57-6.69]	5	11	0.48	[0.15-1.46]
durée ≥ 4 ans	10	3	2.91	[0.75-11.3]	4	4	0.69	[0.14-3.44]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC à la date de référence / contraceptif oral / activité physique de loisirs

Note: 52 données manquantes pour les cas/ 44 données manquantes pour les témoins

Dans les tableaux suivants, seuls les résultats pour les **prises actuelles de THM** seront présentés. Aucune association n'a été observée avec les prises anciennes de THM.

Le Tableau 17 montre les OR de cancer du sein associés aux différentes classes de traitements estroprogestatifs.

La prise actuelle de la combinaison estrogène-progestérone naturelle n'est pas associée à la survenue de cancer du sein (OR=0,81). La prise actuelle d'estroprogestatifs à base de progestatif de synthèse est associée à une augmentation du risque de 1,66. Ce risque augmente pour les prises au moins égales à 4 ans (OR=1,99 [IC 95% 1,22-3,25]). Après stratification sur les types de progestatifs de synthèse utilisés, le cancer du sein n'apparaît pas associé aux prégnanes acétylés (Medroxyprogesterone Acetate, Chlormadinone Acetate, Cyproterone). Le cancer du sein est associé à une prise prolongée de prégnanes non-acétylés (Dydrogesterone à 93%) mais de façon non significative. Il est associé à la prise actuelle de dérivés nor-prégnanes (Nomegestrol Acetate, Promegestone) et cette association augmente avec la durée. Il est également associé à la prise de dérivés de la testostérone. Toutefois, les effectifs de sujets sont réduits dans les analyses, ce qui affecte la puissance statistique. Nous ne mettons pas en évidence de différences significatives entre les classes de THM.

Tableau 17 : Association entre classes de THM estroprogestatifs et risque de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles de THM

	Cas	Témoins	OR	IC 95%
Jamais de THM	363	391	1	ref
Estrogène + Progestérone naturelle	25	34	0.81	[0.45-1.44]
durée < 4 ans	10	17	0.68	[0.28-1.61]
durée ≥ 4 ans	14	17	0.83	[0.39-1.78]
Estrogène + Progestatif de synthèse	67	48	1.66	[1.08-2.55]
durée < 4 ans	12	13	1.10	[0.46-2.65]
durée ≥ 4 ans	55	35	1.99	[1.22-3.25]
<i>Estrogène + Derivé progestérone</i>	55	43	1.52	[0.96-2.41]
durée < 4 ans	10	13	0.92	[0.36-2.31]
durée ≥ 4 ans	45	30	1.89	[1.11-3.20]
<i>Estrogène + Pregnane acétylé^a</i>	14	13	1.10	[0.48-2.48]
durée < 4 ans	2	2	0.92	[0.12-7.06]
durée ≥ 4 ans	12	11	1.16	[0.47-2.82]
<i>Estrogène + Pregnane Non-Acétylé^b</i>	24	20	1.54	[0.80-2.98]
durée < 4 ans	6	7	0.96	[0.28-3.29]
durée ≥ 4 ans	18	13	2.02	[0.92-4.42]
<i>Estrogène +Nor-Pregnane^c</i>	18	11	2.18	[0.96-4.92]
durée < 4 ans	2	5	0.62	[0.11-3.63]
durée ≥ 4 ans	16	6	3.44	[1.26-9.37]
<i>Estrogène + Derivé testostérone^d</i>	12	5	3.19	[1.03-9.85]
durée < 4 ans	5	4	1.69	[0.41-6.96]
durée ≥ 4 ans	7	1	8.59	[0.98-75.6]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse a terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC à la date de référence / contraceptif oral / activité physique de loisirs

a: Medroxyprogestérone Acétate, Chlormadinone Acétate, Cyproterone

b: Dydrogesterone, Medrogestone

c: Nomegestrol Acétate, Promegestone

d: Norethisterone, Lynestrenol, Gestodène, Dienogest

3.2.2. La voie d'administration des THM

Nous avons analysé les prises de THM en fonction de la voie d'administration des estrogènes, par voie orale ou par voie transcutanée (Tableau 18).

La prise actuelle d'un estrogène seul ou combiné à de la progestérone naturelle n'est pas associée significativement à la survenue du cancer du sein quelle que soit la voie d'administration de l'estrogène. Les traitements combinés associant progestatifs de synthèse et estrogène cutané sont

associés plus fortement au cancer du sein (OR = 2,48) que les traitements associant progestatifs de synthèse et estrogènes par voie orale (OR = 1,47).

Tableau 18: Association entre THM et risque de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles de THM selon la voie d'administration des estrogènes.

	Estrogène cutané				Estrogène oral			
	Cas	Témoins	OR	IC 95%	Cas	Témoins	OR	IC 95%
Jamais de THM	363	391	1	ref	363	391	1	ref
Estrogène seul	24	25	0.97	[0.52-1.79]	8	5	2.16	[0.65-7.13]
Estroprogestatif	49	42	1.31	[0.81-2.12]	43	39	1.43	[0.86-2.36]
Estrogène + Progestérone naturelle	22	29	0.82	[0.44-1.53]	3	4	1.02	[0.22-4.80]
Estrogène + Progestatif de synthèse	27	13	2.48	[1.20-5.11]	40	35	1.47	[0.87-2.47]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC à la date de référence / contraceptif oral / activité physique de loisirs

3.2.3. L'intervalle de temps entre la prise de THM et le début de la ménopause

Le Tableau 19 montre le risque de cancer du sein associé aux différents THM en fonction de l'intervalle de temps entre le début de la prise et le début de la ménopause. 73% des femmes qui prennent actuellement un THM l'ont commencé avant ou pendant leur première année de ménopause. Nous n'observons pas d'association entre la prise actuelle d'estrogène seul ou d'estroprogestatifs à base de progestérone naturelle et le risque de cancer du sein quel que soit l'intervalle de temps entre la prise de THM et le début de la ménopause.

Le risque de cancer du sein augmente pour une prise précoce de traitement estroprogestatif à base de progestatif de synthèse (OR=1,75 IC95% 1,08-2,85). Ce risque n'est pas augmenté significativement pour les prises plus tardives d'estroprogestatif à base de progestatif de synthèse (OR=1,26 IC95% 0,48-3,28).

Tableau 19 : Association entre THM et risque de cancer du sein selon l'intervalle de temps entre le début de prise du THM et le début de la ménopause (prises actuelles de THM).

	THM commencé avant ou dans l'année suivant le début de la ménopause				THM commencé au moins un an après le début de la ménopause			
	Cas	Témoins	OR	IC 95%	Cas	Témoins	OR	IC 95%
Jamais de THM	363	391	1	ref	363	391	1	ref
Estrogène seul	19	20	0.93	[0.46-1.85]	7	4	2.12	[0.58-7.67]
Estroprogestatif	67	58	1.33	[0.88-2.00]	17	21	1.01	[0.50-2.06]
Estrogène + Progestérone naturelle	15	23	0.74	[0.36-1.51]	7	10	0.78	[0.28-2.17]
Estrogène + Progestatif de synthèse	52	35	1.75	[1.08-2.85]	10	11	1.26	[0.48-3.28]
Tibolone	9	6	1.76	[0.58-5.37]	7	1	7.48	[0.82-68.6]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC à la date de référence / contraceptif oral / Activité physique de loisirs

3.2.4. Le statut en récepteurs hormonaux

Nous ne montrons pas d'association entre la prise actuelle d'estrogène seul ou d'estroprogestatifs à base de progestérone naturelle et le cancer du sein quel que soit le statut hormonal de la tumeur (Tableau 20). Les OR des estroprogestatifs à base de progestatifs de synthèse sont légèrement plus élevés pour les tumeurs RE+ ou RP+ que pour les tumeurs RE- ou RP-. Nous observons une forte augmentation du risque de cancer du sein associé à la prise de dérivés de la testostérone pour les tumeurs RP+ (OR=4,08).

La prise actuelle de tibolone montre des OR élevés pour les cancers du sein RE+ ou RP+.

Tableau 20 : Risque de cancer du sein selon leur statut en récepteurs hormonaux chez les utilisatrices actuelles de THM.

	Statut Récepteur Estrogène						
	Témoins (n=816)	Cas RE+ (n=590)			Cas RE- (n=99)		
	N	N	OR	IC 95%	N	OR	IC 95%
Jamais de THM	391	284	1	ref	58	1	ref
Estrogène seul	31	29	1.29	[0.73-2.27]	2	0.36	[0.08-1.57]
Estroprogestatif	82	70	1.34	[0.91-1.97]	15	0.99	[0.51-1.93]
Estrogène + Progestérone naturelle	34	19	0.82	[0.43-1.54]	2	0.3	[0.06-1.35]
Estrogène + Progestatif de synthèse	48	51	1.72	[1.09-2.74]	13	1.49	[0.72-3.08]
<i>Estrogène + Dérivé progestérone</i>	43	42	1.58	[0.96-2.58]	10	1.28	[0.58-2.85]
<i>Estrogène + Dérivé testostérone</i>	5	9	3.20	[0.98-10.4]	3	3.72	[0.76-18.2]
Tibolone	8	13	2.41	[0.91-6.40]	1	0.85	[0.09-8.00]

	Statut Récepteur Progestérone						
	Témoins (n=816)	Cas RP+ (n=462)			Cas RP- (n=219)		
	N	N	OR	IC 95%	N	OR	IC 95%
Jamais de THM	391	223	1	ref	117	1	ref
Estrogène seul	31	25	1.43	[0.79-2.58]	7	0.66	[0.28-1.58]
Estroprogestatif	82	54	1.3	[0.86-1.98]	30	1.19	[0.72-1.97]
Estrogène + Progestérone naturelle	34	16	0.85	[0.43-1.67]	4	0.36	[0.12-1.09]
Estrogène + Progestatif de synthèse	48	38	1.65	[1.00-2.71]	26	1.75	[1.00-3.08]
<i>Estrogène + Dérivé progestérone</i>	43	29	1.39	[0.81-2.40]	23	1.72	[0.95-3.11]
<i>Estrogène + Dérivé testostérone</i>	5	9	4.08	[1.24-13.4]	3	2.43	[0.53-11.2]
Tibolone	8	10	2.53	[0.90-7.11]	4	1.49	[0.40-5.59]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC à la date de référence / contraceptif oral / Activité physique de loisirs

3.2.5. Les types histologiques

La prise actuelle d'estrogène seul ou d'estroprogestatifs à base de progestérone naturelle n'est pas associée au risque de cancer du sein quel que soit le type histologique de la tumeur (Tableau 21).

Nous observons une association entre la prise actuelle d'estroprogestatifs à base de progestatifs de synthèse et le risque de cancer dans les deux types histologiques majeurs des tumeurs, néanmoins, l'OR est plus élevé dans les cancers lobulaires (OR=2,27 IC 95% 1,04-4,93, pour les cancers lobulaires, OR=1,56 IC95% 0,99-2,46, pour les cancers canaux). L'OR d'association entre les dérivés de la progestérone et le risque de cancer du sein lobulaire est plus élevé que pour les cancers canaux. Nous observons une forte augmentation du risque de cancer du sein lobulaire associé à la prise de tibolone (OR=5,49 [IC 95% 1,60-18,8]). Néanmoins, aucune différence entre ces deux types histologiques n'est statistiquement significative.

Les effectifs concernant les autres types histologiques sont trop faibles et ne permettent pas l'évaluation du risque.

Tableau 21 : Risque de cancer du sein selon leur statut histologique chez les utilisatrices actuelles de THM.

	Statut Histologique						
	Témoins	Canalaire			Lobulaire		
	(n=816)	(n=586)			(n=117)		
	N	N	OR	IC 95%	N	OR	IC 95%
Jamais de THM	391	282	1	ref	60	1	ref
Estrogène seul	31	26	1.09	[0.62-1.94]	7	1.76	[0.70-4.43]
Estroprogestatif	82	75	1.29	[0.89-1.89]	13	1.48	[0.73-2.98]
Estrogène + Progestérone naturelle	34	23	0.94	[0.52-1.70]	2	0.42	[0.09-1.92]
Estrogène + Progestatif de synthèse	48	52	1.56	[0.99-2.46]	11	2.27	[1.04-4.93]
<i>Estrogène + Dérivé progestérone</i>	43	42	1.41	[0.87-2.31]	10	2.29	[1.01-5.18]
<i>Estrogène + Dérivé testostérone</i>	5	10	3.33	[1.04-10.6]	1	1.84	[0.20-17.3]
Tibolone	8	11	1.88	[0.70-5.06]	6	5.49	[1.60-18.8]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC à la date de référence / contraceptif oral / Activité physique de loisirs

3.2.6. Analyses complémentaires

Parmi les femmes ayant pris au moins une fois un THM, 20% avaient pris plusieurs types de THM. On pouvait supposer que ce changement de THM pouvait impacter les résultats des analyses concernant les différentes classes d'estroprogestatifs. Nous avons donc restreint l'analyse aux femmes n'ayant pris qu'un seul traitement afin d'estimer l'effet propre du THM. Les résultats obtenus confirment l'association entre le cancer du sein et la prise de traitement estrogène-progestatif de synthèse, l'OR pour la prise actuelle de THM à base de progestatif de synthèse est de 2,07 (IC95% 1,27-3,36) et l'OR pour la prise actuelle de THM à base de nor-prégnanes était égal à 3,36 (IC95% 1,25-9,04).

Nous avons effectué les mêmes types d'analyses pour l'étude de l'intervalle de temps entre l'initiation du THM et le début de la ménopause. L'OR de prise actuelle et précoce (THM débuté avant ou dans l'année suivant le début de la ménopause) de THM à base de progestatif de synthèse est égal à 2,15 (IC95% 1,22-3,79). L'OR de prise plus tardive de ce THM est égal à 1,55 (IC95% 0,52-4,57). Cette analyse renforce les résultats présentés dans le Tableau 19.

Nous avons effectué les analyses en prenant comme catégorie de référence les femmes n'ayant jamais pris aucun traitement hormonal (jamais de THM ou de progestatif seul). Les résultats montrent que les OR de prise actuelle des différents THM ne sont que peu modifiés : l'OR de prise actuelle de la combinaison estrogène-progestatif de synthèse est égal à 1,76 (IC95% 1,14-2,72), l'OR de la prise actuelle de la combinaison estrogène-dérivé nor-prégnane est égal à 2,34 (IC95% 1,03-

5,32), et l'OR de la prise actuelle de la combinaison estrogène-dérivé de la testostérone est égal à 3,49 (IC95% 1,12-10,9).

L'analyse de la latence de la prise de THM, c'est-à-dire la durée entre le début de la prise de THM et la date de référence montre qu'il n'y a pas d'association avec le risque de cancer du sein. L'OR d'association entre le cancer du sein et une longue latence pour un traitement estrogène-progestatif de synthèse (≥ 10 ans) est égal 1,4 (IC95% 0,68-3,13).

La ménopause peut être avancée artificiellement en cas d'ovariectomie totale et ce phénomène pourrait avoir un effet sur l'association entre prise de THM et cancer du sein. L'analyse restreinte aux femmes ménopausées naturellement montre des résultats inchangés (OR pour la prise actuelle de THM à base de progestatif de synthèse = 1,61 IC95% 1,04-2,48).

Afin de déterminer si l'effet des THM sur le risque de cancer du sein pouvait être modifié par certains facteurs, nous avons évalué cette association en fonction de certaines caractéristiques des femmes de l'étude CECILE et nous avons testé les interactions correspondantes. Nous nous sommes intéressés à la parité, aux antécédents familiaux de cancers du sein, aux antécédents personnels de maladies bénignes du sein, à l'âge aux premières règles, et à l'IMC actuel. Nous n'avons pas retrouvé d'interaction significative entre ces facteurs et la prise de THM vis-à-vis du risque de cancer du sein.

4. Discussion sur les traitements hormonaux et le risque de cancer du sein

CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS HORMONAUX DANS L'ETUDE CECILE

Dans un premier temps, nous avons décrit les modes d'utilisation des traitements hormonaux chez les 1317 femmes témoins de l'étude CECILE, et chez les 816 femmes ménopausées. Ces femmes, tirées au sort après stratification sur l'âge dans la population générale d'Ille-et-Vilaine et de Côte d'Or, peuvent être considérées comme représentatives, pour chaque tranche d'âge, de la population des femmes ayant résidé dans ces départements entre 2005 et 2007.

Les progestatifs seuls sont des traitements peu utilisés dans le monde. Dans notre étude, 10% des femmes avaient été traitées par progestatif seul. Il s'agissait de progestatifs de synthèse pour près de 90% d'entre elles, plus rarement d'un traitement à base de progestérone naturelle. Les données disponibles dans notre étude ne permettent pas de préciser pour quelles indications ces traitements avaient été prescrits, et il est envisageable que certains traitements progestatifs seuls n'aient pas été rapportés ou confondus avec les contraceptifs macroprogestatifs. Par comparaison, le pourcentage de femmes traitées était de 36% dans la cohorte E3N (Fabre et al. 2010) et de 58 % dans la cohorte Gazel (Fabre et al. 2010; Ringa et al. 2007). Cependant, ces proportions peuvent varier de façon importante selon l'âge, le niveau d'étude, ou la région (Espíe et al. 2007; Fabre et al. 2010; Ringa et al. 2007), rendant difficile la comparaison entre les études portant sur des populations hétérogènes.

Nous avons rapporté que 52% des femmes ménopausées de notre étude avaient été traitées par un THM. Nous avons également montré que la prévalence d'utilisation des THM était de 20% au début des années 1990, 30% en 2000, et 15% en 2007. Ces résultats sont conformes aux publications antérieures qui décrivent une chute drastique des prescriptions dès la fin de l'année 2002 (Afssaps 2005; Allemand et al. 2008; Ameye et al. 2014; Gayet-Ageron et al. 2005) en lien avec la publication de l'étude WHI (Women's Health Initiative) qui concluait à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par des combinaisons d'estrogène et de progestatif (Rossouw et al. 2002). De plus, nous observons un changement dans les types de THM utilisés, avec une baisse des prescriptions de THM combinant estrogène et progestatif de synthèse, au profit des THM utilisant la progestérone naturelle. Ce résultat est conforme à l'évolution déjà observée en France (Fournier et

al. 2011), mais il est important de souligner à ce propos que la progestérone naturelle est rarement prescrite dans les pays autres que la France (Bakken et al. 2011; Campagnoli et al. 2005). Parmi les utilisatrices de THM, près de 30% ont utilisé un estrogène seul et 65% ont utilisé un estroprogestatif. Parmi les utilisatrices d'estroprogestatifs, 26% ont utilisé de la progestérone naturelle, 22% de la dydrogestérone, alors que les dérivés de la testostérone ne représentaient que 6% des prescriptions. Cette distribution de la composante progestative rapportée dans notre étude est similaire à celle décrite dans la cohorte E3N. (Fournier 2007).

TRAITEMENTS HORMONAUX ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

En plus de pallier les symptômes de la ménopause, les THM réduisent le risque d'ostéoporose et de fracture chez la femme ménopausée (Cauley et al. 2003), et ont des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives (Resnick et al. 2006) ou le risque de cancer du côlon (Grodstein et al. 1999). A l'inverse, il a été montré que les estrogènes oraux combinés ou non à un progestatif augmentent le risque maladies thromboemboliques veineuses (Renoux et al. 2010b), d'accidents vasculaires cérébraux (Grodstein et al. 2008; Renoux et al. 2010a) ou de maladies thromboemboliques veineuses (Canonica et al. 2008). Les THM ont également été suspectés d'augmenter le risque de cancer du poumon (Chlebowski et al. 2009), ou de l'ovaire (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015; Rossing et al. 2007). Les effets délétères sur le risque de cancer de l'endomètre des estrogènes ont été rapportés il y a plusieurs décennies et l'adjonction de progestatifs a permis de pallier ce problème (Whitehead et al. 1981). Quant aux risques et bénéfices liés à l'utilisation de progestatifs seuls, ils n'ont pas été évalués de façon approfondie jusqu'à présent. Il nous a semblé important d'évaluer finement le rôle des traitements hormonaux dans les cancers du sein afin de contribuer à l'évaluation du risque lié à ces traitements.

Nous avons examiné le rôle des traitements hormonaux (à l'exception des traitements contraceptifs) sur le risque de cancer du sein pour lesquels des informations détaillées sur la vie entière étaient disponibles dans notre étude. Nous commenterons dans un premier temps les résultats portant sur les traitements hormonaux utilisés pour traiter les symptômes de la ménopause (estrogène seul, combinaison estrogène-progestatif, tibolone) puis dans un second temps les résultats sur les progestatifs seuls, avant d'effectuer une synthèse des résultats.

Traitements hormonaux de la ménopause

Les estrogènes seuls

Les estrogènes seuls représentent chronologiquement le premier type de traitement des symptômes de la ménopause et continuent à être prescrits chez certaines femmes en particulier chez les femmes ayant subi une hystérectomie. Dans notre étude, comme en France, la molécule estrogénique est presque exclusivement de l'estradiol. Nous n'observons pas d'augmentation significative de l'OR de cancer du sein chez les utilisatrices de thérapie estrogénique seule. Ce résultat peut être mis en regard avec les grandes cohortes observationnelles qui ont rapporté des ratios de risque de l'ordre de 1,3 à 1,4 (Bakken et al. 2011; Beral and Million Women Study 2003). Contrastant avec ces résultats, l'essai clinique de la WHI a rapporté que le risque de cancer du sein était diminué chez les femmes traitées par estrogènes seuls (Anderson et al. 2012). Ces différences entre les études observationnelles et l'essai clinique pourraient être expliquées par certaines caractéristiques de la population ou du traitement utilisé. En effet, les femmes de l'essai étaient très âgées, en majorité en surpoids ou obèses et celles du groupe traité étaient moins à risque de cancer du sein. Le traitement utilisé était faiblement dosé et administré très tardivement après la ménopause. Il a été avancé que l'effet « protecteur » d'une faible dose d'estrogène sur le risque de cancer du sein observé dans cet essai pouvait être lié à une diminution de l'insulinorésistance (Pichard et al. 2008). Les auteurs de l'étude de la WHI restaient cependant prudents quant à l'interprétation de leurs résultats en termes de santé publique (Anderson et al. 2012; Kuhl 2005; Santen et al. 2010).

Les thérapies combinées à base d'estroprogestatifs

Nous avons montré que le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes ayant eu un traitement actuel à base d'estroprogestatifs et qu'il se renforce avec la durée du traitement. Aucune association n'est mise en évidence avec les traitements anciens. Ce résultat, classiquement observé, suggère que les THM exercent un effet promoteur plutôt qu'un effet initiateur sur les tumeurs du sein (Horwitz and Sartorius 2008).

Concernant les **types de progestatifs**, nous avons montré que seuls les traitements utilisant des progestatifs de synthèse sont associés au risque de cancer du sein, alors que celui-ci n'est pas augmenté par les thérapies à base de progestérone naturelle. Ces résultats constituent à notre connaissance la seule confirmation à ce jour de résultats observés dans l'étude E3N qui rapportait des OR de 1,03 et 1,75 associés respectivement à la prise actuelle d'estroprogestatifs à base de progestérone naturelle et de progestatif de synthèse (Fournier et al. 2008a; Fournier et al. 2005). D'un point de vue biologique, il a été montré que, contrairement aux combinaisons estrogène-

progestatif de synthèse, la prise de progestérone naturelle n'altérerait pas l'insulinosensibilité (Barrett-Connor et al. 1997). Nous observons également des OR plus élevés avec les progestatifs de synthèse dérivés de la testostérone (OR \approx 3), qu'avec les progestatifs de synthèse dérivés de la progestérone (OR \approx 1,5). De telles différences ont été rapportées à plusieurs reprises (Dinger et al. 2006; Ewertz et al. 2005; Flesch-Janys et al. 2008; Magnusson et al. 1999; Stahlberg et al. 2004b), mais pourraient refléter une relation avec la dose de progestatifs utilisée dans un schéma d'administration continue plutôt qu'une véritable différence d'effet entre ces classes de progestatifs (Bakken et al. 2011; Flesch-Janys et al. 2008). En effet, certains dérivés de la testostérone sont fréquemment administrés en continu, régime qui pourrait fournir une dose mensuelle de 2 à 3 fois supérieure au traitement séquentiel (Bakken et al. 2011; Lee et al. 2005). Ainsi, le schéma d'administration séquentielle pourrait correspondre à une dose mensuelle moindre. Néanmoins, on sait aussi que les dérivés de la testostérone ont de fortes propriétés androgéniques liées à l'augmentation du taux d'IGF-1 responsable de la stimulation de la croissance des cellules épithéliales mammaires, alors que les progestatifs dénués d'effet androgénique, tels que les dérivés de la progestérone, n'interfèrent pas dans ce processus (Campagnoli et al. 2003). Pour les combinaisons à base de progestatifs de synthèse dérivés de la progestérone, nous avons également effectué des analyses en fonction des types de molécules, et avons montré des OR plus élevés pour les nor-prégnanes, mais ces résultats sont basés sur des effectifs restreints et doivent être confirmés.

Le **mode d'administration oral ou cutané de l'estrogène** ne modifiait pas dans nos données l'association entre THM estroprogestatifs et cancer du sein. Une étude a suggéré que l'administration orale présentait un risque de cancer du sein plus important (Opatrny et al. 2008) mais d'autres n'ont pas retrouvé de différences de risque (Beral and Million Women Study 2003; Fournier et al. 2008a; Lyytinen et al. 2009).

Nous avons enfin étudié le rôle de **l'intervalle entre l'initiation du traitement par THM et le début de la ménopause**. Les femmes ayant commencé à utiliser un THM moins d'un an après le début de leur ménopause ont un risque de cancer du sein plus élevé que les femmes ayant retardé leur traitement au-delà d'un an après le début de la ménopause. Plusieurs études de cohorte ont rapporté des résultats allant dans le même sens (Beral et al. 2011; Fournier et al. 2009; Prentice et al. 2008). Le rôle bénéfique sur le risque de cancer d'un long intervalle de temps entre le début de la ménopause et l'initiation du THM a fait l'objet de différentes hypothèses. Des études expérimentales ont montré par exemple que la croissance de cellules cancéreuses soumises à une longue période de privation en estrogène était réduite lors d'une nouvelle exposition aux estrogènes (Lewis et al. 2005; Santen et al. 2005; Song et al. 2001). Une prise précoce de THM pourrait également retarder l'involution lobulaire physiologique du sein survenant au moment de la ménopause, et augmenter ainsi le risque de cancer (Milanese et al. 2006). Enfin, l'effet délétère des THM serait maximum au

début de la ménopause, alors que les mécanismes d'insulinorésistance propres à la période post-ménopausique ne se seraient pas installés. A distance de la ménopause, les mêmes traitements auraient un effet moindre sur le risque de cancer du sein car l'insulinorésistance aurait déjà eu un effet propre (Jamin 2010).

L'association entre le cancer du sein et les traitements contenant un progestatif de synthèse était plus élevée pour les **tumeurs RE+** que pour les tumeurs RE-. La littérature rapporte également des associations plus fortes pour les tumeurs RE+ (Daling et al. 2003; Tjonneland et al. 2004). Certaines études ont montré, depuis 2002, une baisse de l'incidence des tumeurs RE+ (Farhat et al. 2010; Fontenoy et al. 2010; Jemal et al. 2007; Marshall et al. 2010; Pelucchi et al. 2010; Ravdin et al. 2007), attribuée à la diminution de la consommation des THM.

La tibolone

La tibolone est une hormone synthétique relativement récente, prescrite aux femmes ménopausées comme alternative aux THM classiques et est encore assez peu utilisée à travers le monde. Nous observons une association entre le cancer du sein et la prise actuelle de tibolone à la limite de la signification statistique, basée sur de faibles effectifs de femmes exposées. Ce résultat corrobore ceux des grandes études épidémiologiques qui ont rapporté que l'utilisation de la tibolone est associée à un risque accru de cancer du sein (Bakken et al. 2011; Beral and Million Women Study 2003; Lyytinen et al. 2010; Stahlberg et al. 2004b).

Les progestatifs seuls

L'analyse sur les progestatifs seuls constitue l'une des principales originalités de ce travail, car à notre connaissance seule l'étude E3N disposait jusqu'à présent de larges données à ce sujet. Nous avons montré que les traitements par progestatifs seuls étaient associés à la survenue de cancer du sein. Cette association était restreinte aux prises les plus récentes (dont l'arrêt datait de quatre ans ou moins) et les plus longues (durée de plus de 2 ans). Seule la prise de progestatifs de synthèse, et notamment de nor-prégnanes, était associée au cancer du sein, aucune association n'étant observée avec la progestérone naturelle.

Ces résultats corroborent en partie ceux de la cohorte E3N (Fabre et al. 2007) qui montrent un risque de cancer du sein augmenté avec une utilisation actuelle et prolongée de progestatifs seuls (Fabre et al. 2007), mais les auteurs n'avaient pas mis en évidence de différence entre les types de progestatifs. Par ailleurs, la prise de progestatifs seuls en post-ménopause, bien que rare, a été associée à une augmentation du risque de cancer du sein (Beral and Million Women Study 2003; Colditz et al. 1995; Magnusson et al. 1999; Newcomb et al. 2002; Saxena et al. 2010). Dans notre

étude, seules 12% des prescriptions de progestatifs seuls se sont effectuées en période post-ménopausique.

Précédemment, les résultats d'une étude de cohorte française menée auprès de 1150 femmes plaident en faveur d'une absence de risque entre la prise de progestatifs et la survenue de cancer du sein (Plu-Bureau et al. 1994). Néanmoins, cette étude comportait des différences majeures en termes de population et de méthodes d'analyse. Les femmes étaient atteintes de mastopathies bénignes, le nombre de cas de cancer du sein limité (44 cas) et la classe de référence pour les analyses n'était pas composée uniquement de non-utilisatrices de progestatifs. Cependant, cette étude a permis de suggérer une modulation des effets des différents types de molécule vis-à-vis du cancer du sein.

FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

La principale limite se trouve dans l'auto-déclaration des traitements hormonaux au cours de la vie. Un taux de participation différentiel entre les cas et les témoins qui aurait pu fausser l'association entre THM et le cancer du sein semblait donc très peu probable. Comme dans toute étude cas-témoins, le biais de mémoire ne pouvait pas être exclu, mais il a été réduit dans notre étude par l'utilisation de questionnaires standardisés réalisés par des enquêteurs formés, et dans les conditions d'entrevue similaires pour les cas et les témoins. De plus, nous avons pu présenter aux femmes de l'enquête une liste des traitements hormonaux les plus prescrits en France afin de les aider à se rappeler leurs traitements. Notre étude était de taille relativement grande, et la puissance statistique était suffisante pour détecter un odds ratio de 1,40 pour une prévalence de l'exposition chez les témoins de 20% (ex : la proportion d'utilisatrices d'estroprogestatifs à base de dérivés de la progestérone dans le groupe témoin). Cependant, la puissance statistique pouvait être limitée dans certaines analyses stratifiées.

Concernant les progestatifs seuls, on ne peut exclure un biais de prescription. Nous ne disposons pas des indications thérapeutiques, et ces traitements auraient pu être prescrits préférentiellement à des femmes plus à risque de cancer du sein. Néanmoins, des analyses stratifiées sur les antécédents de maladies bénignes du sein montrent que la prise en compte de celles-ci ne modifie pas l'association entre prise de progestatifs seuls et cancer du sein. De plus, nous ne disposons pas des données concernant les contraceptifs oraux (autre que la prise/non-prise) ou les dispositifs intra-utérins. Nous ne pouvons pas écarter l'hypothèse que l'absence de données plus précises sur ces contraceptifs ait une incidence sur les résultats observés.

SYNTHESE

Les données de l'étude CECILE confirment les effets délétères de certains types de traitements hormonaux. Le travail que nous avons réalisé permet en particulier de dégager d'importantes similitudes entre les résultats sur les traitements estroprogestatifs de la ménopause d'une part, et les traitements par progestatifs seuls d'autre part :

- Le risque de cancer du sein est augmenté pour les **traitements récents** et augmente avec la durée du traitement
- Seuls les traitements à base de **progestatifs de synthèse** sont associés à un risque accru de cancer du sein. Nous n'avons pas détecté d'association entre cancer du sein et traitements à base de progestérone naturelle.
- Les progestatifs dérivés de la **testostérone** et les **nor-prégnanes** pourraient être plus fortement associés au risque de cancer (mais ces résultats sont fragiles et doivent être confortés).
- L'association entre cancer du sein et progestatif de synthèse combinés ou non avec un estrogène était plus marquée pour les **tumeurs RE+** que pour les tumeurs RE-. Nous n'avons pas mis en évidence de nettes différences entre tumeurs RP+ et RP-.

Si les effets cancérogènes potentiels liés à l'utilisation de progestatifs seuls ont été très peu étudiés et sont basés sur des effectifs relativement réduits dans notre étude, les analogies observées avec les effets des estroprogestatifs tendent à renforcer la portée des résultats. Les effets distincts de la progestérone naturelle et des progestatifs de synthèse sont particulièrement intéressants et méritent d'être commentés.

On pourrait ainsi suggérer que la progestérone naturelle soit utilisée préférentiellement aux autres progestatifs dans les traitements pré- ou post-ménopausiques (Campagnoli et al. 2009). Toutefois, il a également été montré dans l'étude E3N que les utilisatrices de thérapie combinée contenant de la progestérone naturelle avaient un risque accru de cancer de l'endomètre (Allen et al. 2010; Fournier et al. 2014), indiquant que la progestérone naturelle pourrait ne pas s'opposer efficacement aux effets des estrogènes sur ce cancer, tout au moins aux doses couramment prescrites. Néanmoins, un biais de compliance entre les différents traitements n'a pas pu être totalement écarté dans cette analyse.

CONCLUSION

Si les troubles de la pré-ménopause ou de la ménopause doivent être considérés avec attention, les spécialistes recommandent aujourd’hui une utilisation prudente et éclairée. Une utilisation parcimonieuse doit être recommandée chez certaines femmes à fort risque de cancer du sein. La prescription doit se faire au cas par cas, en évaluant le rapport bénéfice/risque. Ces traitements doivent alors être envisagés à la dose minimale efficace et pour une durée la plus courte possible (Gompel 2014b).

Nous avons mis en regard les effets des traitements estroprogestatifs et des progestatifs seuls dans le cancer du sein et avons mis en évidence d’importantes similitudes, suggérant notamment le rôle des progestatifs de synthèse dans la cancérogénèse mammaire. L’absence d’associations observées avec la progestérone naturelle est particulièrement intéressante. Elle appelle à une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque de prescription de la progestérone naturelle qui permettrait de trancher pour ou contre son utilisation à plus large échelle.

RESULTATS

Facteurs anthropométriques et Risque de Cancer du Sein

Partie 5 : RESULTATS - Facteurs anthropométriques et risque de cancer du sein

1. Introduction

Nous avons vu dans l'introduction que le risque de cancer du sein est lié de façon complexe au surpoids et à l'obésité. Ces facteurs ont un effet « protecteur » chez les femmes non ménopausées (van den Brandt et al. 2000) et un effet « délétère » chez les femmes ménopausées (Friedenreich 2001; Lahmann et al. 2004). Si l'association inverse en pré-ménopause est généralement clairement observée dans les études épidémiologiques, l'association positive entre le cancer du sein et l'indice de masse corporelle mesuré après la ménopause est parfois plus difficile à mettre en évidence. Cette association est en effet souvent atténuée par l'effet favorable du surpoids avant la ménopause qui tend à persister pendant quelques années et à estomper l'association entre surpoids et cancer du sein après la ménopause. Il a aussi été suggéré que le gain de poids au moment de la ménopause, plutôt que l'IMC mesuré à un instant donné, serait responsable de l'augmentation du risque de cancer du sein post-ménopausique (Ahn et al. 2007; Alsaker et al. 2013), mais les fortes corrélations entre poids et gain de poids rendent difficiles l'interprétation des données épidémiologiques.

Certains auteurs ont également évoqué le rôle de la maigreur au cours de l'adolescence ou chez l'adulte jeune qui pourrait augmenter le risque de cancer du sein (Eliassen et al. 2006; Michels et al. 2012). Enfin, certains facteurs ont été signalés comme étant de potentiels modificateurs de l'association entre poids et risque de cancer du sein tels que l'utilisation de THM, la parité ou l'âge des femmes (Ahn et al. 2007; Canchola et al. 2012; Feigelson et al. 2004; Lahmann et al. 2005).

Afin de clarifier les relations entre adiposité et cancer du sein, il est donc nécessaire de prendre en compte l'historique du poids mesuré à différentes périodes de la vie et ses variations au cours du temps. Ces relations ont été relativement peu étudiées du fait de la difficulté à obtenir des informations détaillées sur l'historique du poids au cours de la vie et ses variations. Les données disponibles dans notre étude incluaient les poids déclarés tous les 10 ans à partir de l'âge de 20 ans et permettaient ainsi d'étudier les variations d'IMC.

En plus des analyses portant sur l'effet du poids à différents âges et de ses variations réalisées à l'aide de méthodes classiques, nous avons réalisé des analyses de trajectoires d'IMC à partir du

modèle élaboré par D.S. Nagin et B.L. Jones, décrit dans la partie *Matériel et Méthodes*, permettant de définir des trajectoires en fonction de l'évolution du poids au cours de la vie. Le risque de cancer du sein associé à chaque trajectoire peut ainsi être étudié dans sa globalité.

L'impact de l'IMC et de ses variations au cours du temps sur le cancer du sein a été étudié séparément chez les femmes non ménopausées (994 femmes, soit 493 cas et 501 témoins) et ménopausées (1554 femmes, soit 739 cas et 815 témoins, une femme éliminée de l'analyse pour données aberrantes).

2. IMC et variations d'IMC chez la femme non ménopausée

2.1. Analyses descriptives

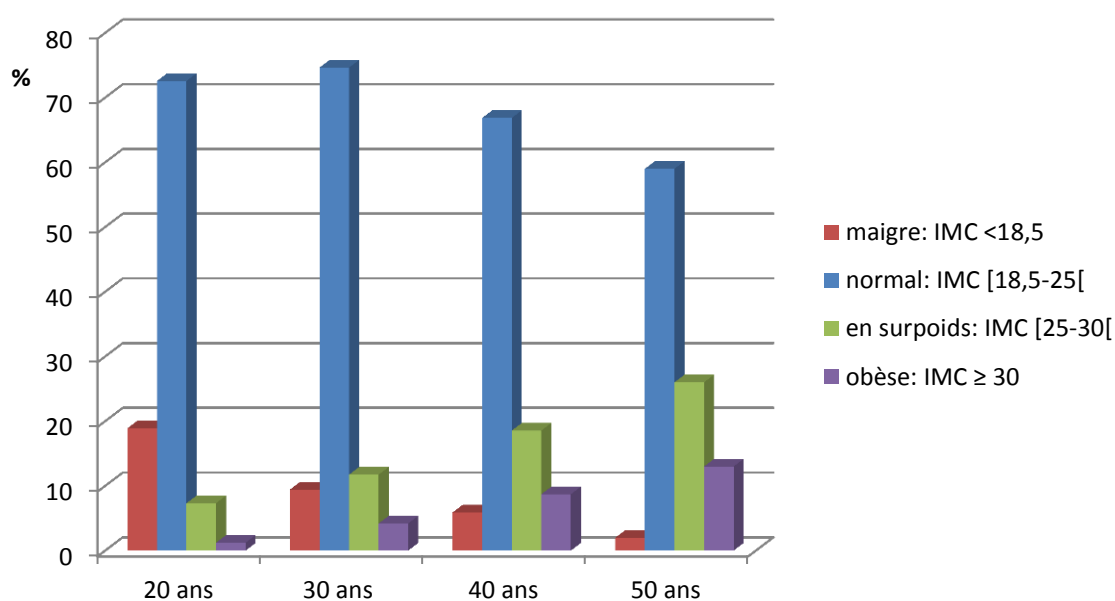
La description des caractéristiques et des facteurs de risque classiques du cancer du sein de la population de femmes non ménopausées est présentée dans la 3^{ème} partie. Globalement, les femmes ayant des antécédents personnels de maladie bénignes du sein, des antécédents familiaux de cancer du sein, sans enfant, ou avec un âge tardif à la 1^{ère} grossesse étaient plus à risque de cancer du sein.

Les analyses suivantes sont réalisées sur la population témoin des femmes non ménopausées.

Elles sont âgées en moyenne de 43,7 ans (écart-type 6,3). Leur IMC moyen passe de 20,8 à 20 ans à 24,3 à la date de référence, soit un gain de poids d'environ 9 kg.

La Figure 12 indique la distribution en classes d'IMC calculé à partir des poids à 20, 30, 40 et 50 ans déclarés par les femmes témoins non ménopausées de l'étude CECILE. La distribution varie clairement en fonction de l'âge. Ainsi 9% des femmes à 20 ans, et 36% des femmes à 50 ans étaient en surpoids ou obèses.

Figure 12: Distribution des classes d'IMC à chaque décade chez les femmes non ménopausées



Corrélations entre les variables d'IMC et les variations d'IMC

Le tableau des corrélations entre les variables d'IMC à chaque âge et les variations d'IMC au cours de la vie chez les femmes témoins non ménopausées (Tableau 22) montre que:

- l'IMC à 20 ans est moyennement corrélé avec les IMC à 40 ans, 50 ans et actuel (coefficients de corrélation compris entre 0,48 et 0,55). Il n'est pas corrélé avec les variations d'IMC.
- l'IMC actuel est fortement corrélé aux IMC à 30 ans, 40 ans, et 50 ans (coefficients de corrélation >0,79). Il est moyennement corrélé avec les variations d'IMC avant 40 ans
- les variations d'IMC (20-30 ans, 30-40 ans, depuis l'âge de 40 ans) ne sont pas corrélées entre elles.

Tableau 22: Tableau de corrélation des variables d'IMC et de variations d'IMC chez les femmes non ménopausées

	IMC à 20 ans	IMC à 30 ans	IMC à 40 ans	IMC à 50 ans	IMC actuel	Variation d'IMC entre 20 et 30 ans	Variation d'IMC entre 30 et 40 ans	Variation d'IMC depuis 40 ans	Variation d'IMC depuis 20 ans
IMC à 20 ans	1 492	0.6551 <.0001 ² 474 ³	0.545 <.0001 351	0.488 <.0001 99	0.481 <.0001 492	-0.225 <.0001 474	0.128 0.017 349	-0.154 0.004 351	-0.176 <.0001 492
IMC à 30 ans	0.655 <.0001 474	1 477	0.844 <.0001 351	0.812 <.0001 97	0.789 <.0001 477	0.587 <.0001 474	0.205 0.0001 351	-0.136 0.011 351	0.413 <.0001 474
IMC à 40 ans	0.545 <.0001 351	0.844 <.0001 351	1 356	0.913 <.0001 98	0.885 <.0001 356	0.497 <.0001 349	0.696 <.0001 351	-0.280 <.0001 356	0.618 <.0001 351
IMC à 50 ans	0.488 <.0001 99	0.812 <.0001 97	0.913 <.0001 98	1 100	0.947 <.0001 100	0.584 <.0001 97	0.655 <.0001 96	0.097 0.343 98	0.748 <.0001 99
IMC actuel	0.481 <.0001 492	0.789 <.0001 477	0.885 <.0001 356	0.947 <.0001 100	1 500	0.484 <.0001 474	0.560 <.0001 351	0.196 0.000 356	0.773 <.0001 492
Variation d'IMC entre 20 et 30 ans	-0.225 <.0001 474	0.587 <.0001 474	0.497 <.0001 349	0.584 <.0001 97	0.484 <.0001 474	1 474	0.133 0.013 349	-0.020 0.711 349	0.720 <.0001 474
Variation d'IMC entre 30 et 40 ans	0.128 0.017 349	0.205 0.0001 351	0.696 <.0001 351	0.655 <.0001 96	0.560 <.0001 351	0.133 0.0129 349	1 351	-0.300 <.0001 351	0.553 <.0001 349
Variation d'IMC depuis 40 ans	-0.154 0.004 351	-0.136 0.011 351	-0.280 <.0001 356	0.097 0.343 98	0.196 0.000 356	-0.020 0.711 349	-0.300 <.0001 351	1 356	0.346 <.0001 351
Variation d'IMC depuis 20 ans	-0.176 <.0001 492	0.413 <.0001 474	0.618 <.0001 351	0.748 <.0001 99	0.773 <.0001 492	0.720 <.0001 474	0.553 <.0001 349	0.346 <.0001 351	1 493

1: coefficient de corrélation de Pearson

2: probabilité > |r| sous H0

3: nombre d'observations

Le Tableau 23 indique chez femmes témoins non ménopausées les moyennes de différentes variables en fonction des catégories d'IMC à 20 ans et d'IMC actuel (un an avant la date de référence). Dans la colonne « catégories d'IMC à 20 ans », on constate que l'IMC actuel augmente, et

que la variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans diminue avec les catégories croissantes d'IMC à 20 ans. Dans la colonne « catégories d'IMC actuel », on constate que l'IMC à 20 ans, la variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans, et le nombre moyen de grossesses augmentent avec les catégories croissantes d'IMC actuel. A l'inverse, l'âge à la première grossesse, la pratique d'une activité physique, les consommations de tabac et d'alcool ainsi que le niveau d'éducation diminuent avec les catégories croissantes d'IMC actuel.

Tableau 23 : Caractéristiques des femmes témoins non ménopausées selon leur IMC à 20 ans et leur IMC actuel

Caracteristiques	categories d'IMC à 20 ans			categories d'IMC actuel		
	< 18,5 (n=93)	18,5-25 (n=357)	≥ 25 (n=42)	< 25 (n=329)	25-30 (n=117)	≥ 30 (n=54)
IMC à 20 ans						
moyenne (kg/m2)	17.4	21.0	27.4	20.0	22.0	23.7
écart-type	(1.1)	(1.6)	(2.6)	(2.3)	(2.9)	(3.7)
		p<0.0001			p<0.0001	
IMC actuel						
moyenne (kg/m2)	21.3	24.4	29.4	21.6	27	34.4
écart-type	(3.1)	(4.2)	(6.4)	(1.9)	(1.3)	(4.0)
		p<0.0001			p<0.0001	
Variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans						
moyenne (kg/m2)	3.9	3.4	2.0	1.6	5.0	10.6
écart-type	(3.0)	(4.0)	(6.7)	(2.4)	(3.2)	(5.3)
		p=0.051			p<0.0001	
Nombre de grossesses a terme						
moyenne	2.3	2.3	2.0	2.2	2.3	2.6
écart-type	(1.2)	(1.1)	(1.3)	(1.1)	(1.1)	(1.4)
		p=0.399			p=0.079	
Age à la 1ère grossesse à terme						
moyenne	24.7	25.0	24.6	25.3	24.1	23.9
écart-type	(4.4)	(4.0)	(5.0)	(4.2)	(4.0)	(3.6)
		p=0.799			p=0.010	
Pratique d'activité physique						
pourcentage de pratiquantes*	82.8%	79.3%	66.7%	81.5%	72.6%	74.1%
		p=0.098			p=0.095	
Consommation de tabac						
pourcentage de consommatrices**	54.3%	52.0%	47.6%	56.4%	45.7%	38.9%
		p=0.770			p=0.017	
Consommation d'alcool						
pourcentage de consommatrices***	21.5%	16.2%	26.2%	20.7%	12.8%	13.0%
		p=0.182			p=0.098	
Niveau d'éducation						
pourcentage ≥ baccalauréat	53.8%	52.7%	35.7%	58.1%	35.9%	40.7%
		p=0.102			p<0.0001	

p du test du Chi² pour les variables catégorielles et du test de Student pour les variables continues

*pourcentage de femme ayant déjà pratiqué une activité physique de loisir (plus d'1h/sem. pendant 1 an)

** pourcentage de femmes ayant déjà fumé

*** pourcentage de femmes ayant consommé de l'alcool (plus de 3 verres/sem en moyenne sur toute la vie)

2.2. IMC, variations d'IMC et risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées

Nous réalisons dans un 1^{er} temps une analyse « classique » de l'historique du poids et des variations de poids au cours de la vie chez les femmes non ménopausées. Nous nous intéresserons dans un 2nd temps à l'analyse de trajectoires d'IMC représentées à l'aide du modèle de Nagin.

2.2.1. Analyse classique : historique de l'IMC et variations d'IMC au cours de la vie

Nos données nous permettent d'étudier précisément l'historique de l'IMC, ainsi que les différentes variations d'IMC au cours de la vie.

Le Tableau 24 montre que les IMC à chaque âge sont associés à une diminution de l'incidence du cancer du sein. Nous avons vu que certaines de ces variables étaient fortement corrélées les unes aux autres. Néanmoins, les IMC à 20 ans et à la date de référence n'étaient que moyennement corrélés et nous avons voulu déterminer parmi ces deux facteurs, lequel était le meilleur déterminant pour le risque de cancer du sein. Les analyses ajustées sur l'IMC actuel indiquent que les IMC à 20 ans et à 30 ans ne sont pas associés au risque de cancer du sein si on tient compte de l'IMC actuel. L'OR relatif à l'IMC à 40 ans reste significatif lorsque l'on co-ajuste sur l'IMC actuel.

Les variations d'IMC aux différents âges sont inversement associées au risque de cancer du sein. L'ajout de la variable d'IMC actuel dans le modèle ne modifie pas l'association entre la variation d'IMC entre 30 et 40 ans et le risque de cancer du sein, alors que la variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans n'apparaît plus associée au cancer du sein. Un gain de poids entre l'âge de 40 ans et la date de référence n'est pas associé au risque de cancer du sein.

Nous avons réalisé le même type d'analyse en introduisant dans le modèle la variable d'IMC à 20 ans (données non montrées dans le tableau). Aucune des associations entre le cancer du sein et les variables d'IMC ou de variations d'IMC n'étaient modifiées, indiquant que l'IMC à 20 ans ne serait pas le meilleur déterminant pour le risque de cancer du sein.

Tableau 24: Association entre IMC et variations d'IMC à différents âges et risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées

	Cas (n=493)	Témoins (n=501)	OR*	IC 95%	p de tendance	OR#	IC 95%	p de tendance
IMC actuel								
<18.5	28	13	1.78	[0.88-3.6]				
[18.5-25[346	316	1.00	ref				
[25-30[82	117	0.61	[0.44-0.86]				
≥ 30	36	54	0.65	[0.40-1.06]				
variable continue			0.95	[0.92-0.98]	0.001			
IMC à 20 ans								
<18.5	101	93	1.08	[0.78-1.51]		0.93	[0.65-1.32]	
[18.5-25[361	357	1.00	ref		1.00	ref	
≥ 25	24	42	0.58	[0.33-1.00]		0.65	[0.37-1.16]	
variable continue			0.95	[0.90-0.99]	0.029	0.98	[0.92-1.03]	0.412
IMC à 30 ans								
<18.5	48	45	0.92	[0.58-1.45]		0.65	[0.38-1.11]	
[18.5-25[383	356	1.00	ref		1.00	ref	
[25-30[32	56	0.56	[0.34-0.90]		0.68	[0.40-1.18]	
≥ 30	10	20	0.52	[0.23-1.16]		0.64	[0.25-1.64]	
variable continue			0.94	[0.90-0.98]	0.003	0.97	[0.91-1.02]	0.250
IMC à 40 ans								
<18.5	32	21	1.06	[0.58-1.94]		0.76	[0.36-1.6]	
[18.5-25[295	238	1.00	ref		1.00	ref	
[25-30[47	66	0.54	[0.34-0.83]		0.56	[0.32-0.99]	
≥ 30	17	31	0.41	[0.22-0.79]		0.35	[0.14-0.86]	
variable continue			0.93	[0.89-0.96]	0.0001	0.92	[0.87-0.98]	0.007
Variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans (kg/m²)								
<2	229	206	1.00	ref		1.00	ref	
[2-4[109	110	0.92	[0.65-1.30]		0.98	[0.69-1.39]	
[4-6[67	75	0.76	[0.51-1.14]		0.98	[0.63-1.51]	
≥ 6	81	101	0.75	[0.51-1.10]		1.23	[0.73-2.07]	
variable continue			0.97	[0.93-1.00]	0.050	1.00	[0.95-1.05]	0.999
Variation d'IMC entre 20 et 30 ans (kg/m²)								
<1	275	235	1.00	ref		1.00	ref	
1	97	102	0.74	[0.52-1.05]		0.80	[0.56-1.14]	
2	48	49	0.85	[0.54-1.34]		0.94	[0.59-1.50]	
≥ 3	51	88	0.56	[0.37-0.85]		0.69	[0.43-1.09]	
variable continue			0.95	[0.90-1.01]	0.083	0.98	[0.92-1.04]	0.505
Variation d'IMC entre 30 et 40 ans (kg/m²)								
<1	228	174	1.00	ref		1.00	ref	
1	73	62	0.84	[0.56-1.27]		0.90	[0.59-1.36]	
2	29	46	0.47	[0.28-0.81]		0.55	[0.32-0.96]	
≥ 3	54	69	0.57	[0.37-0.88]		0.74	[0.45-1.22]	
variable continue			0.89	[0.83-0.96]	0.001	0.92	[0.86-1.00]	0.046
Variation d'IMC depuis l'âge de 40 ans (kg/m²)								
<1	228	210	1.00	ref				
1	77	61	1.27	[0.84-1.92]				
2	36	29	1.14	[0.65-2.01]				
≥ 3	50	56	0.81	[0.50-1.30]				
variable continue			1.04	[0.97-1.12]	0.279			

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral

OR ajusté sur toutes les variables et sur l'IMC actuel

La répartition des données manquantes est la suivante: IMC actuel (1Cas/1Témoins), IMC à 20 ans (7C/9T), IMC à 30 ans (13C/13T), IMC à 40 ans (8C/7T), var depuis 20 ans (7C/9T), var 20-30 ans (15C/16T), var 30-40 ans (15C/12T), var depuis 40 ans (8C/7T)

En conclusion, dans les analyses univariées, le cancer du sein en pré-ménopause est associé négativement à l'IMC à 20 ans, et à l'IMC actuel, ainsi qu'au gain d'IMC depuis l'âge de 20 ans. Les analyses multivariées impliquant simultanément l'IMC actuel et l'IMC à 20 ans ou le gain d'IMC, affectent la significativité des résultats néanmoins les valeurs des OR pour les femmes en surpoids ($IMC \geq 25$) sont peu modifiées, suggérant un effet indépendant de l'IMC à 20 ans d'un côté, et de l'IMC actuel ou de la variation d'IMC de l'autre.

Nous avons vu que ces paramètres sont malgré tout étroitement imbriqués et qu'il est parfois difficile de faire la part des choses entre IMC au cours de la vie et gain d'IMC. Nous avons ainsi voulu prendre en compte tous ces paramètres dans leur globalité en réalisant des analyses de trajectoires d'IMC avec le modèle développé par Daniel S. Nagin.

2.2.2. Analyse de trajectoires d'IMC chez les femmes non ménopausées

Les trajectoires de poids chez les femmes non ménopausées ont été déterminées chez 487 cas et 492 témoins. Nous avons éliminé de l'analyse les individus avec plus d'une donnée manquante (soit 15 femmes exclues de l'analyse).

La Figure 13 représente graphiquement le modèle à 5 trajectoires sélectionné. Les moyennes d'IMC à chaque âge dans chaque trajectoire, ainsi que le gain moyen d'IMC entre 20 ans et 50 ans sont indiquées dans le Tableau 25.

Dans la Figure 13, du bas vers le haut, on décrit un **1^{er} groupe** incluant les femmes dont l'IMC a augmenté faiblement de 2,4 kg/m² entre 20 et 50 ans (Groupe « normal → normal » ; 47% de la population d'étude). Le **2^{ème} groupe** inclut les femmes dont le gain d'IMC entre 20 et 50 ans est de 3,7 points (environ 10 kg) (Groupe « normal → surpoids » ; 33%). Le **3^{ème} groupe** inclut les femmes dont le gain d'IMC est de 7,5 points en moyenne (environ 20 kg) (Groupe « normal → obèse » ; 14%). Le **4^{ème} groupe** inclut les femmes en surpoids à 20 ans et continuant à prendre du poids au cours de la vie (Groupe « surpoids → obèse » ; 3%). Enfin, le **5^{ème} groupe** inclut les femmes en surpoids à 20 ans et atteignant une obésité morbide dès l'âge de 40 ans ($IMC \geq 40$) (« Groupe surpoids → obèse + » ; 2%).

Figure 13 : Trajectoires d'IMC chez les femmes non ménopausées

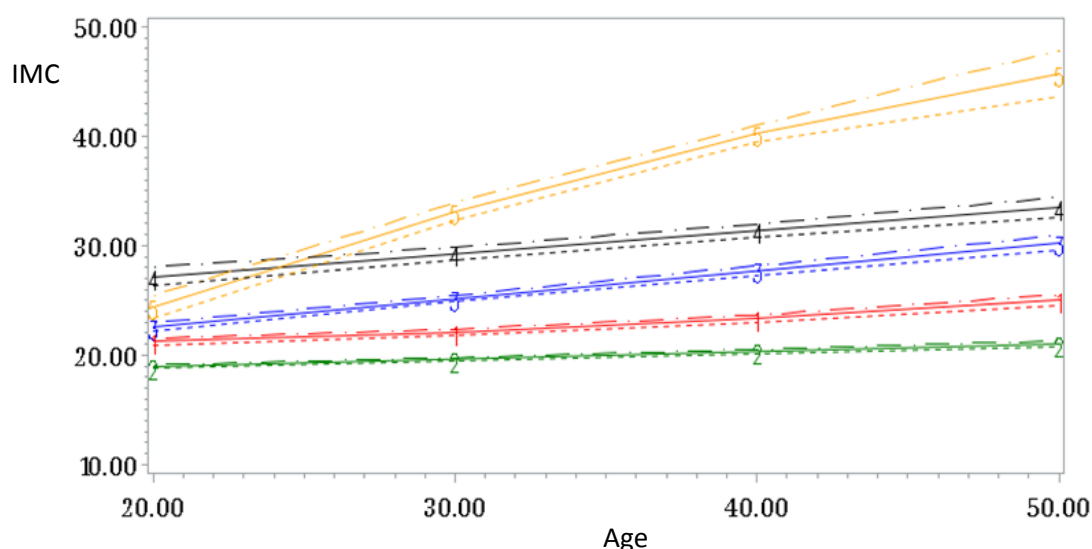


Tableau 25: Moyennes des IMC à chaque âge pour chaque trajectoire chez les femmes non ménopausées

Trajectoires	Effectifs	Moyenne des IMC				Gain moyen d'IMC entre 20 ans et 50 ans (kg/m²)
		à 20 ans	à 30 ans	à 40 ans	à 50 ans	
« normal → normal »	468	18.9	19.5	20.1	21.3	2.4
« normal → surpoids »	329	21.4	22.2	23.4	25.1	3.7
« normal → obèse »	132	22.6	25.3	28.1	30.2	7.5
« surpoids → obèse »	30	27.4	29.4	31.2	33.8	6.4
« surpoids → obèse + »	20	24.5	32.8	40.7	44.6	20.1

Ce modèle à 5 trajectoires respecte tous les critères de sélection de Daniel S. Nagin. Les résultats de la sélection sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 26). Les prévalences réelles et estimées sont très proches pour chacune des trajectoires ce qui témoigne d'une bonne adéquation du modèle. De plus, la moyenne des probabilités d'appartenance à chaque groupe (AvePP) est élevée ($\geq 0,8$) pour chacun des groupes. Enfin, l'OR de bonne classification (Yue et al.) est parfois très élevé et toujours supérieur à 5, ce qui témoigne de l'exactitude de l'assignation des femmes au sein des groupes.

Les 979 femmes sélectionnées sont présentes dans l'analyse. Il se peut que certaines femmes possèdent une trajectoire individuelle s'éloignant à priori des profils sélectionnés par le modèle. Néanmoins, celui-ci a considéré plus pertinent de les classer parmi un des groupes sélectionné plutôt que de créer un groupe à part.

Tableau 26 : Critères de validation du modèle

Trajectoires	prévalence réelle (p)	prévalence estimée (π)	rapport P/π	AvePP	OCC
« normal → normal »	47.8%	47.1%	1.01	0.89	9.1
« normal → surpoids »	33.6%	33.4%	1.01	0.80	8.0
« normal → obèse »	13.5%	14.2%	0.95	0.86	37.1
« surpoids → obèse »	3.1%	3.2%	0.96	0.92	347.9
« surpoids → obèse + »	2.0%	2.1%	0.97	0.94	730.4

Le tableau suivant montre les résultats de l'association entre les différentes trajectoires d'IMC et le risque de cancer du sein (Tableau 27).

L'analyse montre que comparativement à la trajectoire la plus basse (femmes avec un IMC « normal → normal »), les OR associés aux trajectoires d'IMC « normal → surpoids », « normal → obèse », « surpoids → obèse », « surpoids → obèse + », sont inférieurs à 1. Les OR diminuent progressivement pour atteindre une valeur de 0,27 pour les femmes appartenant à la trajectoire d'IMC « surpoids → obèse + ».

Tableau 27 : Trajectoires d'IMC au cours de la vie et risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées

Trajectoires d'IMC	Cas (n=487)	Témoins (n=492)	OR	IC 95%
« normal → normal »	264	204	1.00	ref
« normal → surpoids »	153	176	0.72	[0.54-0.97]
« normal → obèse »	55	77	0.62	[0.41-0.94]
« surpoids → obèse »	10	20	0.40	[0.18-0.91]
« surpoids → obèse + »	5	15	0.27	[0.09-0.78]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral

2.2.3. Histologie et statut en récepteurs hormonaux

Nous nous sommes intéressés aux associations entre les IMC et les gains d'IMC et le risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées selon leur statut en récepteurs hormonaux (Tableau annexe 7). L'IMC actuel est inversement associé au cancer du sein pour les tumeurs RE+ et RP+ (p de la variable continue=0,003).

Nous avons ensuite analysé le risque de cancer du sein associé aux IMC et gain d'IMC selon le statut histologique des tumeurs (Tableau annexe 8). L'IMC actuel est fortement associé à la diminution du risque de cancer canalaire et lobulaire ($p=0,004$, $p=0,03$, respectivement).

2.2.4. Analyses complémentaires

Afin de déterminer l'effet de la maigreur de la jeune femme dans le risque de cancer du sein, nous nous sommes intéressés à l'association entre l'IMC actuel, la variation d'IMC et le risque de cancer du sein en fonction de l'IMC à l'âge de 20 ans (Tableau annexe 9). Le surpoids actuel est associé à une diminution du risque de cancer du sein uniquement chez les femmes non-maigres à 20 ans ($OR=0,59$ IC95% 0,42-0,81). Le test de tendance de la variable de gain de poids était significatif uniquement pour les femmes non-maigres à 20 ans. Les effectifs étaient faibles, néanmoins, le test d'interaction entre l'IMC à 20 ans et l'IMC actuel vis-à-vis du risque de cancer du sein était significatif ($p=0,02$).

Nous avons analysé l'effet que peuvent avoir d'autres facteurs sur l'association entre IMC/gain d'IMC et cancer du sein préménopausique. Nous nous sommes intéressés à des facteurs tels que la parité, l'âge à la première grossesse, les antécédents familiaux de cancers du sein du 1^{er} degré, et l'activité physique de loisirs et avons testé les interactions correspondantes. Nous n'observons pas d'interaction entre la parité, l'âge à la première grossesse à terme, les antécédents familiaux de cancers du sein et l'IMC ou le gain d'IMC vis-à-vis du risque de cancer du sein. Nos résultats montrent une interaction entre le gain d'IMC entre 20 et 30 ans et l'activité physique de loisirs ($p=0,03$), les femmes n'ayant jamais pratiqué d'activité physique de loisirs présente un OR pour un gain d'IMC > 3 points égal à 0,48 (IC95% 0,21-1,13), celles ayant pratiqué une activité physique peu intense (<3 MET-h/sem/an) présentent un OR égal à 1,00 (IC95% 0,48-2, 12), et les femmes ayant pratiqué une activité physique de loisirs plus intense (≥ 3 MET-h/sem/an) présentent un OR égal à 0,29 (IC95% 0,14-0,61).

3. IMC et variations d'IMC chez la femme ménopausée

3.1. Analyses descriptives

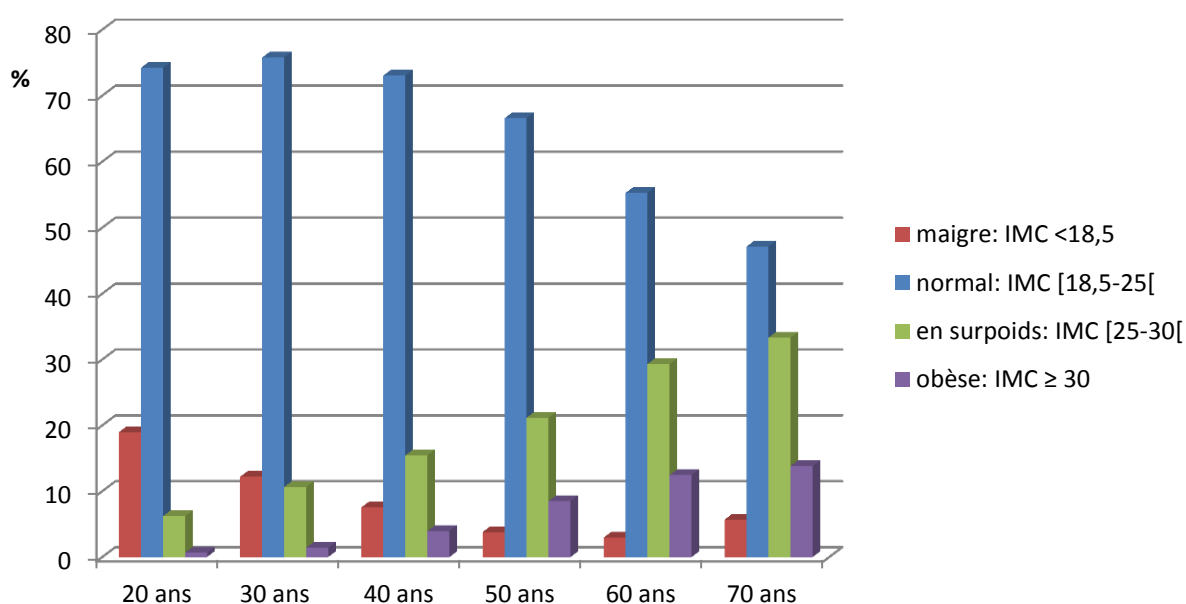
La description des caractéristiques et des facteurs de risque classiques du cancer du sein de la population de femmes ménopausées est présentée dans la 3^{ème} partie. Globalement, les femmes ayant des antécédents personnels de maladie bénignes du sein, des antécédents familiaux de cancer du sein, sans enfant ou avec un âge tardif à la 1^{ère} grossesse, un âge précoce aux 1^{ères} règles et une taille élevée étaient plus à risque de cancer du sein.

Les analyses suivantes sont réalisées sur la population témoin des femmes ménopausées.

Elles sont âgées en moyenne de 61,5 ans (écart-type 6,9). Leur IMC moyen passe de 20,7 à 20 ans à 25,7 à la date de référence, soit un gain de poids d'environ 13 kg.

Les données recueillies sur l'historique du poids depuis l'âge de 20 ans chez les femmes témoins ménopausées de notre étude montrent une nette progression avec l'âge de femmes dans les catégories « surpoids » et « obèse » (Figure 14).

Figure 14: Distribution des classes d'IMC à chaque décade chez les femmes ménopausées



Corrélations entre les variables d'IMC et les variations d'IMC

Le tableau des corrélations entre les variables d'IMC à chaque âge et les variations d'IMC au cours de la vie chez les femmes témoins ménopausées montrent :

- que l'IMC à 20 ans est moyennement corrélé avec l'IMC à 40 ans (coefficient de corrélation = 0,55), faiblement corrélé avec l'IMC à 50 ans et l'IMC actuel (coefficients de corrélation = 0,40, 0,32, respectivement), faiblement corrélé avec les variations d'IMC au cours de la vie
- que l'IMC actuel est fortement corrélé à l'IMC à 40 et l'IMC à 50 ans (coefficients de corrélation >0,68), et moyennement corrélé avec les variations d'IMC avant et après 50 ans
- Les variations d'IMC (20-40 ans, 40-50 ans, depuis 50 ans) ne sont pas corrélées entre elles.

Tableau 28 : Tableau de corrélation des variables d'IMC et de variations d'IMC chez les femmes ménopausées

	IMC à 20 ans	IMC à 40 ans	IMC à 50 ans	IMC actuel	Variation d'IMC entre 20 et 40 ans	Variation d'IMC entre 40 et 50 ans	Variation d'IMC depuis 50 ans
IMC à 20 ans	1 791	0.549 ¹ <.0001 ² 772 ³	0.398 <.0001 749	0.323 <.0001 791	-0.195 <.0001 772	-0.144 <.0001 740	-0.072 0.050 749
IMC à 40 ans	0.549 <.0001 772	1 783	0.789 <.0001 751	0.681 <.0001 783	0.711 <.0001 772	-0.147 <.0001 751	-0.017 0.643 751
IMC à 50 ans	0.398 <.0001 749	0.789 <.0001 751	1 766	0.790 <.0001 766	0.578 <.0001 740	0.489 <.0001 751	-0.107 0.003 766
IMC actuel	0.323 <.0001 791	0.681 <.0001 783	0.790 <.0001 766	1 814	0.530 <.0001 772	0.317 <.0001 751	0.515 <.0001 766
Variation d'IMC entre 20 et 40 ans	-0.195 <.0001 772	0.711 <.0001 772	0.578 <.0001 740	0.530 <.0001 772	1 772	-0.055 0.132 740	0.052 0.161 740
Variation d'IMC entre 40 et 50 ans	-0.144 <.0001 740	-0.147 <.0001 751	0.489 <.0001 751	0.317 <.0001 751	-0.055 0.132 740	1 751	-0.161 <.0001 751
Variation d'IMC depuis 50 ans	-0.072 0.050 749	-0.017 0.643 751	-0.107 0.003 766	0.515 <.0001 766	0.052 0.161 740	-0.161 <.0001 751	1 766

1: coefficient de corrélation de Pearson

2: probabilité > |r| sous H0

3: nombre d'observations

Le Tableau 29 décrit les caractéristiques des témoins selon leur IMC à l'âge de 20 ans et l'IMC actuel. Dans la colonne « catégories d'IMC à 20 ans », on constate que l'IMC actuel augmente, que le gain d'IMC depuis l'âge de 20 diminue, que la fréquence de consommation de THM et que l'activité physique diminue avec les catégories croissantes d'IMC à 20 ans. Dans la colonne « catégories d'IMC

actuel », on constate que l'IMC à 20 ans, la variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans, et le nombre moyen de grossesses augmentent avec les catégories croissantes d'IMC actuel. A l'inverse, l'âge à la première grossesse, la pratique d'une activité physique, les consommations de THM, et de tabac ainsi que le niveau d'éducation diminuent avec les catégories croissantes d'IMC actuel.

Tableau 29 : Caractéristiques des femmes témoins ménopausées selon leur IMC à 20 ans et leur IMC actuel

Caracteristiques	categories d'IMC à 20 ans			categories d'IMC actuel		
	< 18,5 (n=150)	18,5-25 (n=587)	≥ 25 (n=54)	< 25 (n=428)	25-30 (n=245)	≥ 30 (n=141)
IMC à 20 ans						
moyenne (kg/m2)	17.3	21.0	27.1	20.1	20.9	22.5
écart-type	(1.0)	(1.6)	(2.0)	(2.3)	(2.6)	(3.2)
		p<0.0001			p<0.0001	
IMC actuel						
moyenne (kg/m2)	23.6	25.9	29.3	22.0	27.2	34.2
écart-type	(3.9)	(5.1)	(6.4)	(1.9)	(1.4)	(4.2)
		p<0.0001			p<0.0001	
Variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans						
moyenne (kg/m2)	6.3	4.8	2.2	1.9	6.3	11.8
écart-type	(4.1)	(4.9)	(6.3)	(2.8)	(2.9)	(5.1)
		p<0.0001			p<0.0001	
Nombre de grossesses a terme						
moyenne	2.3	2.4	2.5	2.2	2.5	2.6
écart-type	(1.2)	(1.1)	(1.1)	(1.1)	(1.1)	(1.1)
		p=0.226			p<0.0001	
Age à la 1ère grossesse à terme						
moyenne	23.3	23.5	23.7	23.9	23.1	22.9
écart-type	(3.5)	(3.8)	(4.0)	(3.6)	(3.9)	(3.8)
		p=0.799			p=0.008	
Consommation de THM						
pourcentage de consommatrices*	51.3%	53.2%	37.0%	54.2%	53.9%	42.6%
		p=0.076			p=0.045	
Pratique d'activité physique						
pourcentage de pratiquantes**	69.1%	69.7%	51.9%	73.5%	65.6%	53.2%
		p=0.025			p<0.0001	
Consommation de tabac						
pourcentage de consommatrices***	34.0%	29.1%	25.9%	33.0%	26.2%	26.5%
		p=0.415			p=0.118	
Consommation d'alcool						
pourcentage de consommatrices****	26.0%	29.5%	29.6%	27.3%	31.8%	27.7%
		p=0.698			p=0.442	
Niveau d'éducation						
pourcentage ≥ baccalauréat	33.3%	30.3%	24.1%	37.4%	22.9%	21.3%
		p=0.444			p<0.0001	

p du test du Chi² pour les variables catégorielles et du test de Student pour les variables continues

*pourcentage de femmes ayant consommé au moins une fois un THM

**pourcentage de femme ayant déjà pratiqué une activité physique de loisir (plus d'1h/sem. pendant 1 an)

*** pourcentage de femmes ayant déjà fumé

**** pourcentage de femmes ayant consommé de l'alcool (plus de 3 verres/sem en moyenne sur toute la vie)

3.2. IMC, variations d'IMC et risque de cancer du sein

De la même façon que pour l'analyse des femmes non ménopausées, nous réalisons dans un 1^{er} temps une analyse « classique » de l'historique du poids et des variations de poids au cours de la vie chez les femmes ménopausées. Nous nous intéresserons dans un 2nd temps à l'analyse de trajectoires d'IMC. Enfin, nous étudierons l'impact de divers facteurs modificateurs de l'association entre l'obésité et le risque de cancer du sein.

3.2.1. Analyse classique : historique de l'IMC et variations d'IMC au cours de la vie

Le Tableau 30 montre les résultats concernant les IMC et les variations d'IMC aux différents âges. Les différents IMC ne sont pas associés au risque de cancer du sein. Un gain de poids entre 40 et 50 ans est associé à une augmentation de l'incidence du cancer du sein. Nous n'observons pas d'association avec le gain de poids à d'autres périodes de la vie (avant l'âge de 40 ans ou après l'âge de 50 ans).

L'ajout de la variable d'IMC actuel dans le modèle ne modifie pas l'estimation de l'OR de variation d'IMC entre 40 et 50 ans.

Tableau 30 : Association entre IMC et variations d'IMC à différents âges et risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées

	Cas (n=739)	Témoins (n=815)	OR*	IC 95%	p de tendance	OR#	IC 95%	p de tendance
IMC actuel								
<18.5	15	21	0.7	[0.34-1.41]				
[18.5-25[374	407	1	ref				
[25-30[223	245	1.03	[0.81-1.31]				
≥ 30	125	141	1.04	[0.77-1.39]				
variable continue			1.01	[0.98-1.03]	0.608			
IMC à 20 ans								
<18.5	146	150	1.09	[0.83-1.42]		1.12	[0.85-1.46]	
[18.5-25[527	587	1	ref		1	ref	
≥ 25	47	54	0.96	[0.63-1.46]		0.93	[0.61-1.44]	
variable continue			1.01	[0.97-1.05]	0.705	1.00	[0.96-1.04]	0.855
IMC à 40 ans								
<18.5	68	59	1.32	[0.90-1.93]		1.49	[0.99-2.25]	
[18.5-25[509	572	1	ref		1	ref	
[25-30[100	121	0.95	[0.70-1.29]		0.90	[0.64-1.26]	
≥ 30	26	31	1.06	[0.61-1.84]		0.98	[0.53-1.81]	
variable continue			0.99	[0.96-1.02]	0.337	0.97	[0.94-1.01]	0.113
IMC à 50 ans								
<18.5	34	29	1.13	[0.67-1.93]		1.44	[0.78-2.66]	
[18.5-25[461	510	1	ref		1	ref	
[25-30[147	162	1.04	[0.80-1.36]		0.95	[0.69-1.31]	
≥ 30	59	65	1.07	[0.72-1.59]		0.91	[0.55-1.51]	
variable continue			1.01	[0.99-1.04]	0.280	1.01	[0.97-1.05]	0.702
Variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans (par unité d'IMC)								
<2	209	224	1	ref		1	ref	
[2-4[140	148	1.09	[0.80-1.49]		1.05	[0.77-1.45]	
[4-6[126	136	1.08	[0.78-1.48]		1.01	[0.71-1.43]	
≥ 6	245	283	1.01	[0.78-1.33]		0.90	[0.61-1.31]	
variable continue			1.00	[0.98-1.03]	0.764	1.00	[0.96-1.03]	0.855
Variation d'IMC entre 20 et 40 ans (par unité d'IMC)								
<1	306	338	1	ref		1	ref	
1	146	140	1.25	[0.93-1.67]		1.21	[0.91-1.63]	
2	94	92	1.14	[0.81-1.59]		1.09	[0.77-1.55]	
≥ 3	150	202	0.88	[0.67-1.16]		0.81	[0.60-1.11]	
variable continue			0.98	[0.94-1.01]	0.190	0.97	[0.93-1.01]	0.094
Variation d'IMC entre 40 et 50 ans (par unité d'IMC)								
<1	329	396	1	ref		1	ref	
1	146	157	1.13	[0.85-1.49]		1.12	[0.84-1.49]	
2	77	77	1.30	[0.90-1.88]		1.30	[0.89-1.88]	
≥ 3	131	121	1.39	[1.02-1.88]		1.39	[1.00-1.95]	
variable continue			1.05	[1.01-1.10]	0.022	1.05	[1.00-1.10]	0.037
Variation d'IMC depuis l'âge de 50 ans (par unité d'IMC)								
<1	310	321	1	ref		1	ref	
1	124	139	0.98	[0.72-1.32]		0.95	[0.70-1.29]	
2	88	101	0.93	[0.66-1.31]		0.88	[0.61-1.25]	
≥ 3	179	205	0.97	[0.74-1.28]		0.87	[0.63-1.20]	
variable continue			1.00	[0.96-1.04]	0.986	0.99	[0.95-1.03]	0.542

* Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral / Prise actuelle de THM

OR ajusté sur toutes les variables et sur l'IMC actuel

La répartition des données manquantes est la suivante: IMC actuel (2Cas/1Témoins), IMC à 20 ans (19C/24T), IMC à 40 ans (36C/31T), IMC à 50 ans (19C/16T), var depuis 20 ans (19C/24T), var 20-40 ans (43C/42T), var 40-50 ans (37C/31T), var depuis 50 ans (19C/16T)

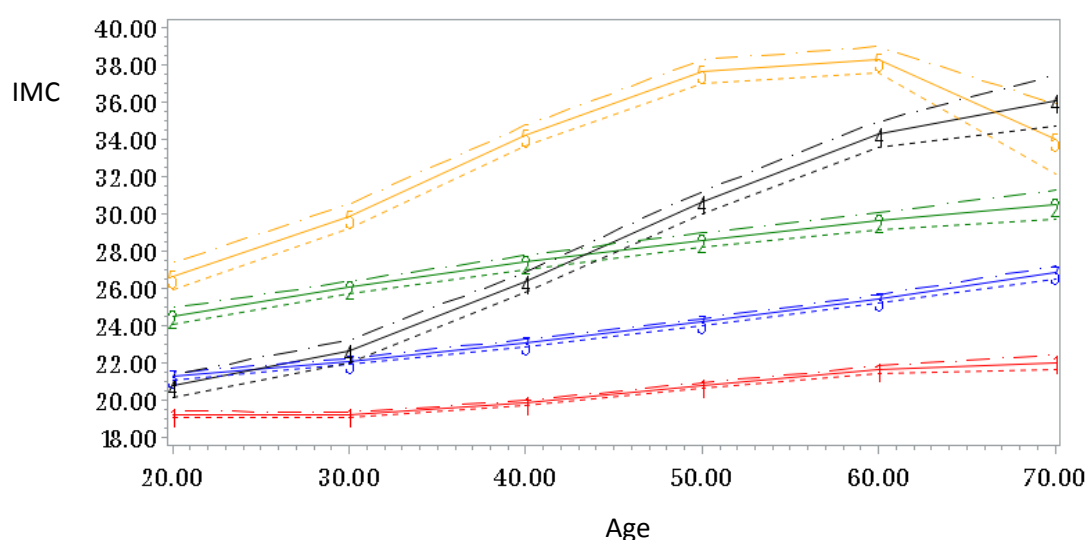
Nous avons vu dans l'analyse des corrélations que certains paramètres étudiés sont plus ou moins corrélés entre eux. Les résultats précédents suggèrent que seul le gain de poids entre 40 et 50 aurait un impact sur la survenue du cancer du sein. Néanmoins, toutes ces variables restent étroitement imbriquées, et nous avons choisi de réaliser des analyses de trajectoires afin de prendre en compte tous ces paramètres dans leur globalité.

3.2.2. Analyse des trajectoires d'IMC au cours de la vie chez les femmes ménopausées

Les trajectoires de poids chez les femmes ménopausées ont été déterminées chez 721 cas et 796 témoins dont l'historique du poids au cours de la vie comportait moins de 2 valeurs manquantes (soit 37 femmes exclues de l'analyse).

La Figure 15 représente la modélisation des 5 trajectoires d'IMC. Le Tableau 31 indique les IMC moyens correspondant à chaque âge pour chaque trajectoire, ainsi que les gains moyens d'IMC entre 20 ans et 50 ans et entre 20 et 60 ans pour les femmes de 60 ans et plus.

Figure 15 : Trajectoires d'IMC chez les femmes ménopausées



La Figure 15 décrit un **1^{er} groupe** représentant 43% des femmes dont l'IMC a augmenté très légèrement de 2,5 points d'IMC (groupe d'IMC « normal → normal»). Un **2^{ème} groupe** inclut 39% des femmes dont l'IMC, normal à 20 ans, augmente d'environ 4 points d'IMC à 60 ans (Groupe « normal → surpoids»). Un **3^{ème} groupe** inclut 9% des femmes dont la trajectoire d'IMC « en

surpoids » est légèrement ascendante. Ces femmes restent en surpoids tout au long de leur vie mais prennent néanmoins jusqu'à 5 points d'IMC. Le 4^{ème} groupe inclut des femmes dont l'IMC augmente très fortement (Groupe normal → obèse; 6%). Ces femmes avec un poids normal à 20 ans, ont pris beaucoup de poids au cours de leur vie pour atteindre l'obésité dès 50 ans. Enfin, le **dernier groupe** représente les femmes en surpoids à 20 ans atteignant l'obésité sévère dès l'âge de 50 ans (Groupe « Surpoids → obèse »; 2%).

Tableau 31: Moyennes des IMC à chaque âge pour chaque trajectoire chez les femmes ménopausées

Trajectoires	Effectifs	Moyenne des IMC				Gain moyen d'IMC entre 20 ans et 50 ans	Gain moyen d'IMC entre 20 ans et 60 ans
		à 20 ans	à 40 ans	à 50 ans	à 60 ans		
« normal → normal »	662	19.2	19.7	20.7	21.6	1.6	2.5
« normal → surpoids »	586	21.3	23.0	24.3	25.6	3.0	4.3
« surpoids → surpoids »	143	24.4	27.5	28.6	29.4	4.2	5.0
« normal → obèse »	89	20.5	26.2	30.8	34.4	10.3	13.9
« surpoids → obèse »	37	26.6	34.2	37.4	38.6	10.8	12.0

Le modèle sélectionné à 5 trajectoires respecte tous les critères de sélection de Daniel S. Nagin. Les résultats de la sélection sont résumés dans le Tableau 32. Les prévalences réelles et estimées sont très proches pour chacune des trajectoires ce qui témoigne d'une bonne adéquation du modèle. De plus, la moyenne des probabilités d'appartenance à chaque groupe (AvePP) est très élevée ($\geq 0,86$) pour chacun des groupes. Enfin, l'OR de bonne classification (Yue et al.) est lui aussi très élevé et toujours supérieur à 5, ce qui témoigne de l'exactitude de l'assignation des femmes au sein des groupes.

Tableau 32 : Critères de validation du modèle

Trajectoires	prévalence réelle (p)	prévalence estimée (π)	rapport P/ π	AvePP	OCC
« normal → normal »	43.6%	43.3%	1.01	0.92	15.1
« normal → surpoids »	38.6%	38.8%	1.00	0.89	12.8
« surpoids → surpoids »	9.4%	9.4%	1.00	0.87	64.5
« normal → obèse »	5.9%	6.2%	0.95	0.86	92.9
« surpoids → obèse »	2.4%	2.4%	1.02	0.97	1314.9

Les OR de cancer du sein correspondant à chaque trajectoire ont été calculés en utilisant la trajectoire 1 comme référence (femmes avec un IMC « normal »). Aucune trajectoire d'IMC n'était associée à un risque significativement accru de cancer du sein (Tableau 33). On peut néanmoins noter que les trajectoires de femmes avec un gros gain de poids montre un OR supérieur à 1.

Tableau 33 : Trajectoires d'IMC au cours de la vie et risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées

	Cas (n=721)	Témoins (n=796)	OR	IC 95%
« normal → normal »	312	350	1	ref
« normal → surpoids »	285	301	1.12	[0.89-1.41]
« surpoids → surpoids »	59	84	0.87	[0.59-1.28]
« normal → obèse »	46	43	1.25	[0.79-1.98]
« surpoids → obèse »	19	18	1.23	[0.62-2.43]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral / Prise actuelle de THM

3.2.3. Analyses stratifiées

Nous avons examiné les interactions entre les variables d'IMC et différentes caractéristiques des femmes sur le risque de cancer du sein en post-ménopause. Les interactions avec les variables d'IMC ont été examinées avec l'IMC à 20 ans, l'âge, et la consommation de THM.

Analyses stratifiées sur l'IMC à 20 ans

Le Tableau 34 montre qu'un IMC élevé à 50 ans ou actuel est associé à une augmentation du risque de cancer du sein post-ménopausique uniquement chez les femmes maigres à 20 ans. Néanmoins, nous ne montrons pas d'interaction significative. Un gain de poids entre 40 ans et 50 ans est fortement associé à la survenue du cancer du sein chez les femmes maigres à 20 ans (OR pour la variable continue =1,14 [IC95% 1,01-1,28]). Chez les femmes non maigres à 20 ans, nous observons une augmentation du risque de cancer du sein à la limite de la significativité avec une valeur d'OR plus faible.

Tableau 34 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein stratifiée sur l'IMC à 20 ans

	maigres à 20 ans					non-maigres à 20 ans				
	Cas (n=146)	Témoins (n=150)	OR	95%CI	p de tendance	Cas (n=574)	Témoins (n=641)	OR	95%CI	p de tendance
IMC à 50 ans										
<18.5	24	20	1.32	[0.63-2.78]		9	9	0.8	[0.3-2.09]	
[18.5-25[92	108	1	ref		364	393	1	ref	
≥ 25	22	13	2.38	[1.01-5.58]		182	206	0.99	[0.77-1.29]	
variable continue			1.06	[0.97-1.15]	0.206			1.02	[0.99-1.05]	0.283
p interaction #					0.576					
IMC actuel										
<18.5	10	8	1.35	[0.45-4.00]		5	13	0.35	[0.12-1.02]	
[18.5-25[84	97	1	ref		284	300	1	ref	
[25-30[38	36	1.41	[0.74-2.68]		177	201	0.96	[0.73-1.26]	
≥ 30	14	9	2.52	[0.94-6.77]		108	127	0.95	[0.69-1.31]	
variable continue			1.07	[1.00-1.14]	0.042			1	[0.98-1.02]	0.990
p interaction #					0.222					
Variation d'IMC entre 20 et 40 ans(kg/m²)										
<1	44	45	1	ref		262	293	1	ref	
1	32	35	0.92	[0.45-1.89]		114	105	1.33	[0.96-1.84]	
2	26	24	0.95	[0.43-2.08]		68	68	1.16	[0.78-1.72]	
≥ 3	41	42	1.04	[0.52-2.05]		109	160	0.81	[0.59-1.11]	
variable continue			1.01	[0.90-1.13]	0.899			0.97	[0.93-1.01]	0.119
p interaction #					0.434					
Variation d'IMC entre 40 et 50 ans(kg/m²)										
<1	52	59	1	ref		272	332	1	ref	
1	30	34	1.21	[0.59-2.45]		115	121	1.16	[0.85-1.59]	
2	15	19	1.27	[0.52-3.11]		61	57	1.41	[0.93-2.13]	
≥ 3	40	26	2.50	[1.23-5.07]		91	92	1.26	[0.89-1.79]	
variable continue			1.14	[1.01-1.28]	0.038			1.05	[1.00-1.10]	0.070
p interaction #					0.394					
Variation d'IMC depuis l'âge de 50 ans (kg/m²)										
<1	50	48	1	ref		259	265	1	ref	
1	21	25	1.11	[0.49-2.54]		99	110	0.96	[0.68-1.34]	
2	20	21	1.38	[0.57-3.33]		66	77	0.88	[0.60-1.30]	
≥ 3	47	47	1.64	[0.81-3.34]		131	156	0.91	[0.66-1.24]	
variable continue			1.09	[0.98-1.20]	0.098			0.99	[0.95-1.03]	0.579
p interaction #					0.424					

a Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral / Prise actuelle de THM

p pour le test d'homogénéité entre les strates d'IMC à 20 ans.

Nous n'avons dans notre population que 90 femmes en surpoids à 20 ans (et 11 obèses). Ces faibles effectifs ne permettent d'évaluer le risque spécifique de cancer du sein chez les femmes en surpoids ou obèse à 20 ans.

Analyses stratifiées sur l'âge

Les IMC à l'âge de 50 ans et à l'âge actuel étaient associés à une augmentation de la survenue du cancer du sein uniquement chez les femmes de 65 ans ou plus (p de tendance de la variable continue $p=0,03$, $p=0,04$, respectivement) (Tableau 35). Nous observons une interaction à la limite de la significativité entre l'IMC à 50 ans et l'âge des femmes vis-à-vis du risque de cancer du sein en post ménopause et une interaction significative entre l'IMC actuel et l'âge des femmes vis-à-vis du risque de cancer du sein. Un gain de poids entre 40 et 50 ans est très fortement associé au risque de cancer du sein chez les femmes âgées de 65 ans ou plus (OR de la variable continue=1,14 [IC95% 1,03-1,25]). La p-value du test d'homogénéité entre les strates d'âge est égal à 0,09. Le gain de poids après l'âge de 50 ans et le risque de cancer du sein ne présente pas d'association quelle que soit la strate d'âge.

Tableau 35 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein stratifiée sur l'âge à la date de référence

	Femmes < 65 ans					Femmes ≥ 65 ans				
	Cas (n=469)	Témoins (n=500)	OR	IC 95%	p de tendance	Cas (n=270)	Témoins (n=315)	OR	IC 95%	p de tendance
IMC à 20 ans										
<18.5	99	101	1.02	[0.74-1.42]		47	49	1.19	[0.74-1.91]	
[18.5-25[338	354	1	ref		189	233	1	ref	
≥ 25	26	33	0.81	[0.46-1.43]		21	21	1.3	[0.66-2.54]	
variable continue			1	[0.96-1.05]	0.870			1.02	[0.96-1.09]	0.4711
p interaction #					0.620					
IMC à 50 ans										
<18.5	20	16	0.94	[0.46-1.91]		14	13	1.27	[0.55-2.94]	
[18.5-25[299	291	1	ref		162	219	1	ref	
[25-30[83	100	0.89	[0.63-1.27]		64	62	1.28	[0.83-1.98]	
≥ 30	41	53	0.91	[0.57-1.45]		18	12	2.03	[0.92-4.48]	
variable continue			1	[0.97-1.03]	0.846			1.05	[1.00-1.11]	0.033
p interaction #					0.067					
IMC actuel										
<18.5	9	10	0.72	[0.28-1.89]		6	11	0.59	[0.2-1.76]	
[18.5-25[264	262	1	ref		110	145	1	ref	
[25-30[130	138	0.94	[0.69-1.29]		93	107	1.21	[0.81-1.82]	
≥ 30	65	90	0.78	[0.53-1.14]		60	51	1.63	[1.00-2.65]	
variable continue			0.99	[0.96-1.02]	0.397			1.04	[1.00-1.08]	0.0384
p interaction #					0.037					
Variation d'IMC entre 20 et 40 ans (kg/m²)										
<1	189	194	1	ref		117	144	1	ref	
1	100	86	1.37	[0.95-1.97]		46	54	1.2	[0.73-1.99]	
2	60	63	1.02	[0.67-1.56]		34	29	1.61	[0.89-2.93]	
≥ 3	104	137	0.89	[0.63-1.25]		46	65	0.86	[0.53-1.38]	
variable continue			0.96	[0.92-1.01]	0.108			1.01	[0.94-1.08]	0.8363
p interaction #					0.239					
Variation d'IMC entre 40 et 50 ans (kg/m²)										
<1	199	200	1	ref		130	196	1	ref	
1	94	104	0.93	[0.65-1.33]		52	53	1.56	[0.97-2.49]	
2	52	57	1.06	[0.68-1.65]		25	20	1.97	[1.00-3.88]	
≥ 3	92	94	1.20	[0.82-1.74]		39	27	2.08	[1.17-3.69]	
variable continue			1.04	[0.99-1.09]	0.157			1.14	[1.03-1.25]	0.0098
p interaction #					0.091					
Variation d'IMC depuis l'âge de 50 ans (kg/m²)										
<1	233	229	1	ref		77	92	1	ref	
1	75	84	0.89	[0.61-1.31]		49	55	1.18	[0.70-1.99]	
2	48	58	0.75	[0.48-1.19]		40	43	1.18	[0.68-2.06]	
≥ 3	87	89	0.98	[0.67-1.44]		92	116	1	[0.65-1.55]	
variable continue			0.98	[0.93-1.04]	0.515			1.01	[0.96-1.07]	0.6443
p interaction #					0.555					

a Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral / Prise actuelle de THM

p pour le test d'homogénéité entre les strates d'âge

Analyses stratifiées sur la prise de THM

Nous n’observons pas d’augmentation du risque de cancer du sein pour les IMC aux différents âges étudiés (IMC à 20 ans, 50 ans et à l’âge actuel) quelle que soit l’utilisation des THM (Tableau 36). Concernant les variations d’IMC, seule une augmentation d’IMC entre 40 et 50 ans chez les femmes non-utilisatrices actuelles de THM est retrouvée (OR pour une augmentation de 3 points d’IMC ou plus =1,50 [IC 95% 1,08-2,09]). Néanmoins, il n’y a pas d’interaction significative entre le gain d’IMC entre 40 et 50 ans et la prise actuelle de THM vis-à-vis du risque de cancer du sein.

Tableau 36 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein stratifiée sur l'utilisation actuelle de THM

	Utilisatrices actuelles de THM					Non utilisatrices de THM ou anciennes utilisatrices de THM				
	Cas (n=150)	Témoins (n=125)	OR	IC 95%	p de tendance	Cas (n=589)	Témoins (n=690)	OR	IC 95%	p de tendance
IMC à 20 ans										
<18.5	30	24	1.31	[0.65-2.64]		116	126	1.13	[0.84-1.51]	
[18.5-25[111	92	1	ref		416	495	1	ref	
≥ 25	4	6	0.50	[0.11-2.21]		43	48	1.05	[0.67-1.64]	
variable continue			0.99	[0.89-1.11]	0.902			1.01	[0.97-1.05]	0.735
p interaction #					0.931					
IMC à 50 ans										
<18.5	8	3	2.94	[0.63-13.7]		26	26	1.07	[0.59-1.92]	
[18.5-25[111	85	1	ref		350	425	1	ref	
[25-30[18	19	0.85	[0.39-1.88]		129	143	1.09	[0.82-1.45]	
≥ 30	8	5	1.48	[0.41-5.31]		51	60	1.07	[0.70-1.62]	
variable continue			1.00	[0.92-1.09]	0.939			1.02	[0.99-1.04]	0.258
p interaction #					0.643					
IMC actuel										
<18.5	2	2	0.86	[0.08-8.97]		13	19	0.69	[0.33-1.47]	
[18.5-25[102	80	1	ref		272	327	1	ref	
[25-30[30	29	0.83	[0.43-1.59]		193	216	1.08	[0.83-1.41]	
≥ 30	16	14	1.10	[0.45-2.69]		109	127	1.07	[0.78-1.48]	
variable continue			1.01	[0.95-1.07]	0.817			1.01	[0.98-1.03]	0.555
p interaction #					0.916					
Variation d'IMC entre 20 et 40 ans (kg/m²)										
<1	72	63	1	ref		234	275	1	ref	
1	34	26	1.41	[0.71-2.77]		112	114	1.23	[0.89-1.71]	
2	18	11	1.39	[0.57-3.41]		76	81	1.12	[0.77-1.63]	
≥ 3	18	22	1.04	[0.47-2.32]		132	180	0.88	[0.65-1.19]	
variable continue			1.03	[0.92-1.15]	0.619			0.97	[0.94-1.01]	0.165
p interaction #					0.885					
Variation d'IMC entre 40 et 50 ans (kg/m²)										
<1	78	52	1	ref		251	344	1	ref	
1	30	33	0.57	[0.29-1.13]		116	124	1.30	[0.95-1.78]	
2	14	11	0.69	[0.26-1.83]		63	66	1.44	[0.97-2.15]	
≥ 3	21	15	1.17	[0.49-2.78]		110	106	1.50	[1.08-2.09]	
variable continue			1.01	[0.87-1.17]	0.919			1.06	[1.01-1.11]	0.014
p interaction #					0.335					
Variation d'IMC depuis l'âge de 50 ans (kg/m²)										
<1	70	50	1	ref		240	271	1	ref	
1	29	18	1.45	[0.67-3.13]		95	121	0.94	[0.67-1.31]	
2	16	24	0.45	[0.20-1.03]		72	77	1.11	[0.76-1.64]	
≥ 3	30	20	0.98	[0.46-2.10]		149	185	0.97	[0.72-1.32]	
variable continue			1.00	[0.9-1.12]	0.991			1.00	[0.96-1.04]	0.994
p interaction #					0.725					

a Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse a terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral

p pour le test d'homogénéité entre les strates d'utilisation de THM

3.2.4. Histologie et statut en récepteurs hormonaux

L'analyse du risque de cancer du sein selon le statut en récepteurs hormonaux (Tableau annexe 10) montre que seul le gain d'IMC entre 40 et 50 ans est associé au risque de tumeurs RE+. L'OR pour les tumeurs RE- est identique mais non significatif. Un IMC élevé à 50 ans et un gain de poids entre 40 et 50 ans sont associés au risque de tumeur RP+.

L'analyse du risque de cancer du sein selon le type histologique de la tumeur (Tableau annexe 11) ne montre pas d'association avec les IMC à 20 ans, 50 ans et à l'âge actuel quelle que soit l'histologie de la tumeur. Les variations d'IMC entre 40 et 50 ans sont associées à la survenue de cancer du sein pour les tumeurs canalaire (p-value de la variable continue=0,02).

3.2.5. Analyses complémentaires

Nous avons également stratifié ces analyses en fonction de la **parité** (femmes nullipares versus femmes ayant eu au moins un enfant). Malgré une faible puissance statistique (seules 79 cas et 50 témoins sont nullipares) nous observons une association entre l'IMC à 50 ans, l'IMC actuel et le gain d'IMC entre 40 et 50 ans et le risque de cancer du sein chez les femmes nullipares (OR des variables continues 1,10 [1,01-1,20], 1,07 [1,00-1,15], 1,18 [1,00-1,39], respectivement). Aucune augmentation du risque de cancer du sein n'est observée chez les femmes non-nullipares. Seul l'IMC à 50 ans montre une interaction significative avec la parité vis à vis du risque de cancer du sein (p=0,04).

Nous avons analysé l'**activité physique de loisirs** et son effet modulateur dans la relation entre les facteurs anthropométriques et le risque de cancer du sein. Une association est observée entre le gain d'IMC entre 40 et 50 ans et le risque de cancer du sein uniquement pour les femmes n'ayant jamais pratiqué d'activité physique de loisirs à l'âge adulte (OR d'un gain d'IMC >3 points =1,98 [1,20-3,26]). Les OR présentés par les femmes ayant pratiqué une activité physique de loisirs (peu intense ou intense) ne sont pas significatifs (OR=1,24 IC95%0,69-2,2 et OR=1,32 IC95%0,76-2,30, respectivement). Le p d'interaction entre gain d'IMC et activité vis-à-vis du risque de cancer du sein n'est pas significatif (p=0,2).

Nous n'observons pas d'interaction entre le risque de cancer du sein et l'IMC ou les variations d'IMC avec d'autres facteurs tels que la consommation de tabac, le poids de naissance, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, ou les antécédents familiaux de cancer du sein.

4. Discussion sur les facteurs anthropométriques et le risque de cancer du sein

De très nombreuses études épidémiologiques ont examiné les associations entre le poids ou l'IMC et le risque de cancer du sein. Il est avéré que le risque de cancer du sein diminue avec l'IMC en période de pré-ménopause, et augmente avec l'IMC mesuré après la ménopause. Ces associations ont généralement été observées en utilisant les informations les plus aisément disponibles dans les études épidémiologiques, habituellement l'IMC déterminé à l'inclusion des sujets ou le gain de poids depuis le début de la vie d'adulte. Le poids d'un sujet à l'inclusion peut être considéré comme résultant d'un historique dépendant du poids dans l'enfance et l'adolescence, et de son évolution ultérieure, elle-même dépendante de facteurs génétiques, liés au mode de vie ou à l'alimentation. Il nous a semblé intéressant d'étudier l'historique du poids et son évolution au cours du temps dans sa relation avec le cancer du sein à partir des données recueillies dans notre étude, où des données sur le poids à différents âges de la vie étaient disponibles.

CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME NON MENOPAUSEE

Nos résultats confirment que le surpoids est associé à une diminution de l'incidence du cancer du sein en pré-ménopause. Cette association est présente quelle que soit la variable utilisée (IMC déclaré aux différents âges de la vie, ou variations d'IMC jusqu'à l'âge de 40 ans). Ces variables étant fortement dépendantes les unes des autres, il est toutefois difficile d'étudier le rôle propre de chacune d'entre elles.

L'association inverse entre le poids mesuré à l'inclusion des sujets et le cancer du sein en pré-ménopause a été largement décrite dans la littérature (Amadou et al. 2013b; Michels et al. 2006; Renehan et al. 2008; Tehard and Clavel-Chapelon 2006; van den Brandt et al. 2000; Weiderpass et al. 2004). Ce résultat est retrouvé dans notre étude où, par rapport aux femmes d'IMC actuel normal, le risque de cancer du sein en pré-ménopause est diminué d'environ un tiers pour des femmes en surpoids ou obèses. Nous observons également une diminution de 40% de l'OR de cancer du sein chez les femmes en surpoids à 20 ans par rapport aux femmes de poids normal à 20 ans, ainsi qu'une diminution de l'OR avec le gain de poids depuis l'âge de 20 ans. L'ajustement sur l'IMC actuel diminue les associations observées. Ces résultats sont toutefois difficiles à interpréter car les variables d'intérêt (IMC actuel, IMC à 20 ans et gains d'IMC) sont parfois corrélées, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats.

L'analyse des trajectoires revêt un intérêt particulier dans ce contexte en permettant d'étudier des profils d'évolution du poids au cours du temps, et non plus les variables prises une à une. Nous avons défini 5 trajectoires d'IMC entre l'âge de 20 ans et l'âge actuel : 3 trajectoires de femmes ayant un poids normal à 20 ans dont les gains de poids ultérieurs étaient respectivement faibles, modérés, ou forts; et 2 trajectoires de femmes en surpoids à 20 ans dont les gains de poids ultérieurs étaient respectivement modérés ou fort. La comparaison entre ces 5 trajectoires montre que les OR de cancer du sein sont d'autant plus faibles que l'IMC à 20 ans est élevé, et que le gain de poids depuis l'âge de 20 ans est important. Cette analyse suggère que l'IMC à 20 ans et le gain de poids depuis l'âge de 20 ans ont des effets propres et complémentaires. L'IMC actuel, qui est la résultante de ces deux variables, apparaît ainsi comme un déterminant majeur du cancer du sein en pré-ménopause, car il combine les effets de l'IMC chez la femme jeune et du gain de poids ultérieur.

Les mécanismes expliquant l'effet protecteur de l'obésité en pré-ménopause vis-à-vis du risque de cancer du sein ne sont toujours pas clairement élucidés. Dans un premier temps, il a été suggéré que la réduction du risque de cancer du sein chez la femme non ménopausée pourrait être due à une fréquence accrue de cycles anovulatoires associée à l'obésité, mais cette hypothèse a été remise en question (Michels et al. 2006; Oh et al. 2014; Ursin et al. 1995; van den Brandt et al. 2000; Weiderpass et al. 2004). La densité mammaire, reconnue comme un important facteur de risque du cancer du sein (McCormack and dos Santos Silva 2006), pourrait jouer un rôle en tant que facteur intermédiaire entre obésité et cancer du sein : il a par exemple été montré que la densité mammaire était élevée chez les filles pré-pubères d'IMC faible (Lope et al. 2011; Sellers et al. 2007), pouvant expliquer l'effet « protecteur » d'un IMC élevé chez l'adolescente ou la femme jeune. On a également incriminé la différenciation précoce du tissu mammaire due aux hauts niveaux d'estrogènes chez les jeunes filles en surpoids à l'adolescence (Baer et al. 2007; Hilakivi-Clarke et al. 2002) entraînant une plus faible vulnérabilité aux carcinogènes (Russo et al. 2001). Des résultats de la NHS ont suggéré que l'association inverse entre le cancer du sein et l'obésité à l'âge adulte (et non dans l'enfance) pourrait être due partiellement à une faible densité mammaire, négativement associée au cancer du sein (Harris et al. 2011). Le rôle des IGF dans la relation inverse entre obésité chez l'enfant et l'adolescente et le cancer du sein pré-ménopausique a également été évoqué (Schernhammer et al. 2007). Enfin, le rôle de la progestérone a été soulevé (Dowsett and Folkard 2015). Une diminution de la production de la progestérone par les ovaires a été observée chez les jeunes femmes obèses. Ce phénomène lié à l'augmentation de la synthèse des estrogènes par le tissu adipeux, pourrait expliquer, en partie, la diminution du risque de cancer du sein en préménopause.

CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE

La relation entre l'IMC et le cancer du sein chez la femme ménopausée est elle aussi bien établie. Le principal mécanisme avancé est la production d'estrogènes endogènes par le tissu adipeux, qui constitue le principal site de production après la ménopause (Santen et al. 1986). L'association entre l'historique du poids et le cancer du sein après la ménopause dans nos données est complexe : nous n'avons pas observé d'association avec le poids mesuré au moment du diagnostic (IMC actuel), mais nous avons mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein en relation avec le gain de poids dans la période entre 40 et 50 ans.

L'IMC à 20 ans, l'âge au diagnostic, et la prise de traitements hormonaux apparaissent en outre comme de possibles facteurs modificateurs du lien entre poids, gain de poids et cancer du sein. Nos résultats suggèrent en particulier qu'un même gain de poids entraîne un risque de cancer du sein plus élevé chez les femmes ayant un IMC bas au début de leur vie d'adulte que chez les femmes de poids normal à cette période de la vie. En outre, l'association du cancer du sein avec le poids et le gain de poids était plus forte chez les femmes âgées (≥ 65 ans) et les non-utilisatrices actuelles de THM.

IMC actuel et historique du gain de poids

A la question : « Le cancer du sein après la ménopause est-il lié au poids atteint au moment du diagnostic quelles que soient les variations de poids survenues antérieurement, ou les variations de poids à certaines périodes de la vie jouent-elles un rôle prédominant », nos résultats sont en faveur de la seconde hypothèse. Le gain de poids apparaît ainsi comme le meilleur déterminant du risque de cancer du sein après la ménopause, et pourrait expliquer que l'association entre IMC et cancer du sein soit difficilement mise en évidence dans les études épidémiologiques qui ne dispose que de l'IMC mesuré au moment de la ménopause.

Plus spécifiquement, nos données indiquent que le cancer du sein serait plus associé au gain de poids survenant dans la période entre 40 et 50 ans, c'est-à-dire dans la période qui précède immédiatement la ménopause, avec un OR de 1,39 pour un gain d'IMC de 3 kg/m² ou plus durant cette période. Les études antérieures ont généralement évalué le gain de poids au cours de la vie sur de longues périodes de temps (Canchola et al. 2012; Eliassen et al. 2006; Feigelson et al. 2006; Lahmann et al. 2005), habituellement entre la période 18-20 ans et la période du diagnostic, et ne permettent pas d'évaluer le rôle de la prise de poids à des périodes spécifiques de la vie. Si des études de cohorte ont rapporté des résultats similaires (Alsaker et al. 2013; Emaus et al. 2014), ces résultats doivent être approfondis par de nouvelles investigations.

Il a été suggéré que le moment pendant lequel intervenait le gain de poids pourrait avoir des effets différents sur le risque de cancer du sein, en partie à cause de différence dans la localisation du dépôt graisseux (Friedenreich 2001). La période précédant la ménopause (40-50 ans) est une période propice à de nombreux changements métaboliques puisque c'est à ce moment qu'apparaissent des mécanismes d'insulinorésistance liés aux modifications du phénotype d'obésité. En effet, l'obésité gynoïde fréquente chez la femme en préménopause fait place à une obésité de type androïde au moment de la ménopause. Des mécanismes d'insulinorésistance apparaissent donc ici comme pouvant expliquer l'effet délétère d'un gain de poids à cette période critique précédant la ménopause vis-à-vis du risque de cancer du sein.

Les analyses que nous avons réalisées nous ont permis de retenir 5 trajectoires décrivant l'évolution du poids depuis l'âge de 20 ans des cas et témoins de l'étude. Deux de ces trajectoires incluent des femmes dont le gain de poids suit une pente ascendante particulièrement marquée. Chacune de ces trajectoires était associée à une augmentation faible, et non significative, de l'OR de cancer du sein par rapport aux femmes dont l'évolution du poids au cours de la vie est la plus modérée (augmentation de l'OR de 25% environ). Ces résultats suggèrent là aussi qu'un gain de poids pourrait être un déterminant important du cancer du sein, même si les effectifs étaient insuffisants pour mettre clairement cette association en évidence.

L'effet de l'âge

L'association entre cancer du sein et gain de poids était plus marquée chez les femmes âgées de 65 ans et plus que chez les femmes de moins de 65 ans. En raison de la corrélation entre le poids avant et après la ménopause, l'effet « protecteur » de l'adiposité chez les femmes pré-ménopausées pourrait perdurer au cours des premières années de la ménopause, et contrebalancer le rôle délétère du surpoids durant cette période. Une plus longue période d'exposition aux estrogènes en période ménopausique due à l'adiposité pourrait également expliquer une plus forte association chez les femmes les plus âgées (Bissonauth et al. 2009; Macinnis et al. 2004). De nombreuses études ont rapporté des risques plus élevés pour les femmes les plus âgées (Krishnan et al. 2013; Macinnis et al. 2004; Suzuki et al. 2013) (Ahn et al. 2007; Canchola et al. 2012; van den Brandt et al. 2000). A l'inverse, d'autres études n'ont pas observé de différence entre les groupes d'âge (Feigelson et al. 2004; Huang et al. 1997) ou observé des différences dans le sens inverse (Morimoto et al. 2002).

L'effet de l'IMC à 20 ans

Une association inverse entre l'adiposité à l'adolescence ou chez la jeune adulte et le cancer du sein post-ménopausique a été rapportée dans diverses études (Ahn et al. 2007; Baer et al. 2010; Berstad et al. 2010; Kawai et al. 2010; Morimoto et al. 2002), mais pas par toutes (Eng et al. 2005; Feigelson et al. 2004; Krishnan et al. 2013). Nous ne rapportons pas d'effet propre de l'IMC à 20 ans sur le risque de cancer du sein en post-ménopause, mais nos résultats suggèrent un effet plus fort de la prise de poids chez les femmes maigres à 20 ans (IMC à 20 ans <18,5) que chez les femmes de poids normal ou en surpoids à 20 ans (IMC à l'âge de 20 ans \geq 18,5), même si l'interaction entre IMC à 20 ans et gain de poids n'est pas significative. La NHS a également rapporté un effet du gain de poids au cours de la vie restreint aux femmes avec un IMC < 21 à l'âge de 18 ans (Eliassen et al. 2006). Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer pourquoi les femmes minces à l'adolescence ou jeune adulte et qui prennent du poids plus tard dans la vie pourraient être plus vulnérables aux effets délétères de l'adiposité par rapport aux femmes en surpoids depuis la puberté : un faible poids jeune pourrait en effet être associé à une augmentation du risque de cancer du sein du fait d'une forte densité mammaire (Lope et al. 2011; McCormack and dos Santos Silva 2006) ; il pourrait être à l'origine d'une maturation incomplète du tissu mammaire le rendant plus vulnérable aux cancérogènes (Baer et al. 2005; Suzuki et al. 2011) ; enfin, les femmes maigres pendant l'adolescence ou en période pré-ménopausique ne bénéficient pas de l'effet protecteur de l'adiposité à cette période de la vie. Ce résultat démontre l'importance d'examiner précisément l'historique du poids sur toute la vie afin d'analyser la relation entre le cancer du sein et l'adiposité.

L'effet de la prise actuelle de THM

De nombreuses études ont montré que l'association entre l'adiposité et le risque de cancer du sein après la ménopause était modifiée par l'utilisation de traitements hormonaux de la ménopause. Une association positive n'était visible que parmi les femmes n'ayant jamais utilisé de THM (Eliassen et al. 2006; Huang et al. 1997; Morimoto et al. 2002) ou n'utilisant pas actuellement de THM (Feigelson et al. 2004; Hvidtfeldt et al. 2015; Lahmann et al. 2005; Ritte et al. 2012). Dans notre étude, l'association avec un gain d'IMC entre 40 et 50 ans a également été observée uniquement chez les non-utilisatrices actuelles de THM. Cet effet modificateur de la prise de THM peut être expliqué par l'augmentation des niveaux d'estrogènes circulants chez les femmes prenant un THM qui pourraient masquer l'effet de l'obésité sur le cancer du sein chez ces femmes.

FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

Cette analyse est basée, comme de nombreuses autres études, sur l'auto-déclaration du poids, et est donc susceptible d'entraîner des biais de mémoire et de déclaration. Dans une revue d'études comparant la taille et le poids déclarés et mesurés, il a été montré que la taille a tendance à être surestimée et le poids à être sous-estimé par les femmes (Engstrom et al. 2003), bien que les variations moyennes entre les valeurs auto-déclarées et mesurées soient faibles. Ce phénomène a été confirmé au sein de l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) et montre que la différence est d'autant plus importante que l'IMC est élevé (Julia et al. 2010). La prise en compte des valeurs déclarées devrait donc avoir comme conséquence de sous-estimer l'effet d'un IMC élevé et par conséquent la prévalence du surpoids et de l'obésité. On peut toutefois penser que cette sous-estimation affecte autant les cas que les témoins. En plus des problèmes liés à l'auto-déclaration, il était demandé aux femmes de se remémorer leur poids habituel à chaque décade de la vie depuis l'âge de 20 ans. Dans une étude chez les infirmières comparant le poids auto-déclaré à 18 ans et celui rapporté par des examens effectués à l'école, une forte corrélation entre les poids auto-déclaré et mesuré a été observée (Troy et al. 1995). Les différences étaient d'autant plus importantes que le rappel était long. Malgré toute l'attention portée au recueil de données, des erreurs de déclaration sur le poids aux différents âges sont certainement présentes dans nos données, et l'on peut s'attendre ici aussi à une sous-estimation de l'IMC. Néanmoins, on peut raisonnablement penser que ces erreurs entraînent un biais de classement non différentiel. D'autre part, dans les analyses stratifiées sur l'IMC à 20 ans, une sous-déclaration du poids à 20 ans aurait comme effet de déplacer la limite de stratification sans changer les résultats observés. Il est difficile d'apprécier dans quelle mesure ces erreurs ont pu affecter les analyses de trajectoires que nous avons réalisées, et il serait intéressant de pouvoir effectuer ces analyses à partir de données validées en utilisant par exemple une évaluation de l'IMC à différents âges basée sur des silhouettes déterminées à partir de photographies. Enfin, il serait pertinent de pouvoir déterminer les différents profils d'obésité à partir de mesure telles les tours de taille et de hanches, puisqu'on sait que le rapport tour de taille/tour de hanches permet de détecter l'obésité abdominale et est aussi un bon marqueur clinique de l'insulinorésistance.

CONCLUSION

Notre analyse indique que l'historique du poids et ses variations tout au long de la vie sont des déterminants au moins aussi importants du risque de cancer du sein que l'IMC mesuré au moment du diagnostic, chez les femmes avant ou après la ménopause. La complexité des liens entre les différentes variables analysées suggère l'intérêt d'utiliser des méthodes d'analyse innovantes permettant de définir des profils d'évolution tout au long de la vie, comme nous l'avons fait avec l'analyse des trajectoires. Notre travail suggère également un rôle potentiellement délétère d'un trop faible indice de masse corporelle chez la femme adulte jeune.

CONCLUSION GENERALE

Partie 6 : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'objectif de cette thèse était d'étudier le risque de cancer du sein pré- et post-ménopausique associé à la prise de traitements hormonaux, et aux IMC et gains de poids au cours de la vie.

L'originalité de ce travail repose, d'une part, sur l'analyse spécifique de certains traitements hormonaux prescrits en France, en particulier, la progestérone naturelle, et d'autre part, sur l'analyse de l'historique du poids au cours de la vie basée sur l'utilisation de modèles d'analyse de trajectoire.

SYNTHESE DES RESULTATS

Dans un premier temps, nous avons observé que le risque de cancer du sein associé à la prise de progestatifs, seuls ou combinés avec un estrogène, variait en fonction du progestatif utilisé. L'un des principaux résultats concerne l'utilisation de progestérone naturelle qui, à la différence des progestatifs de synthèse, n'était pas associée à une augmentation de risque. Nous avons également étudié l'effet des différents progestatifs de synthèse prescrits en France. Les effectifs restreints pour certaines classes de progestatifs n'ont pas permis de détecter de nettes variations d'effet entre ces molécules, mais suggèrent des différences qu'il serait utile de confirmer dans des études plus larges.

Dans un second temps, notre analyse de l'historique du poids au cours de la vie a confirmé l'existence d'associations entre l'IMC et le cancer du sein, négatives avant la ménopause et positives après la ménopause. Nos résultats, basés sur des analyses classiques et sur des analyses de trajectoires, indiquent que le gain de poids constitue un déterminant du cancer du sein tout aussi important que le poids atteint au moment du diagnostic. Un gain de poids dans la période 40-50 ans est plus particulièrement associé au risque de cancer du sein après la ménopause. Enfin, un même gain de poids aurait un effet plus marqué sur le cancer du sein chez les femmes maigres à 20 ans.

Le recueil de données dans une étude cas-témoins est par essence rétrospectif. Les expositions auxquelles nous nous sommes intéressées ayant eu lieu jusqu'à plusieurs dizaines d'années auparavant, des imprécisions et des erreurs de mesure sont nécessairement survenues. Néanmoins,

concernant les traitements hormonaux, les risques observés étaient restreints aux prises récentes, ce qui minimisait les biais de mémoire. Concernant les IMC à partir de l'âge de 20 ans, des études ont montré qu'il existait une bonne corrélation entre les poids déclarés et les poids mesurés, et ces erreurs de mesure étaient vraisemblablement non différentielles. En comparaison, il est important de souligner que malgré leur nature prospective, les études de cohorte ne permettent généralement pas un suivi depuis le début de la vie d'adulte, et nécessitent un recueil rétrospectif de facteurs d'informations vie entière.

IMPLICATIONS EN SANTE PUBLIQUE

A la différence d'autres facteurs de risque reconnus des cancers du sein (la parité, l'âge aux premières règles ou les antécédents familiaux de cancers), les deux facteurs de risque que nous avons étudiés ici sont modifiables et accessibles à la prévention.

L'absence d'association dans nos données entre les traitements utilisant la progestérone naturelle et le risque de cancer du sein vient conforter l'idée que son utilisation serait préférable aux progestatifs de synthèse. Après 2002 (publication de la WHI), les prescriptions effectuées en France s'étaient déjà orientées vers ce type de traitement, même si l'étude E3N était la seule à soutenir l'hypothèse d'un effet non délétère de la progestérone naturelle. Nos résultats revêtent ainsi un intérêt particulier, puisqu'ils constituent la seule confirmation à ce jour des observations de cette étude. Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue qu'une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été rapportée suite à l'utilisation de progestérone naturelle (Allen et al. 2010; Fournier et al. 2014), indiquant qu'elle pourrait ne pas s'opposer efficacement aux effets des estrogènes sur ce cancer, tout au moins aux doses couramment prescrites. Il apparaît donc nécessaire d'évaluer systématiquement les bénéfices et les risques de ces traitements. Des alternatives aux THM ont été proposées par ailleurs, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes qui soulagent les bouffées de chaleurs mais de façon moins efficace que les THM (Gompel and Santen 2012) et qui peuvent être à l'origine de cancers de l'endomètre et de thromboses veineuses (Cuzick et al. 2013). La décision de commencer un THM, prise en concertation avec un médecin, doit toujours être fonction de l'état de santé de la femme, de ses facteurs de risque vis-à-vis du cancer du sein ou de ses antécédents thromboemboliques, et de l'intensité des troubles climatériques rapportés. On recommande aujourd'hui la prescription de THM uniquement chez les femmes ayant des troubles climatériques

importants. Il sera aussi préférable de prendre ce traitement à la dose minimale efficace et sur la durée la plus courte possible (Afssaps 2006). Les femmes à haut risque devraient de plus être suivie régulièrement et pratiquer annuellement un dépistage du cancer du sein par mammographie (pouvant être couplée à une échographie) (Gompel 2014a).

Concernant l'obésité, son effet protecteur vis-à-vis du risque du cancer du sein en préménopause ne peut bien évidemment pas faire partie d'une stratégie de prévention du cancer du sein au vu des nombreuses autres pathologies qu'entraînent surpoids et obésité dès l'enfance, et du risque accru de cancer du sein après la ménopause. Prévenir le surpoids et l'obésité sont actuellement des enjeux majeurs de santé publique en France. Les résultats observés dans notre étude concernant le cancer du sein chez les femmes ménopausées viennent compléter les données déjà existantes sur le sujet, en pointant particulièrement la période précédant la ménopause comme étant une période à risque. Cette observation vient appuyer les messages de prévention actuels du Plan Obésité 2010, qui réunit une série de mesures ayant pour but de mettre en place des actions de prévention avec une attention particulière concernant la pratique de l'activité physique et l'amélioration de l'alimentation.

La France reste un des pays au monde avec le plus fort taux d'incidence de cancer du sein, et un 3ème Plan Cancer (2014-2019) vient d'être lancé. Une des ambitions de ce plan est d'investir dans la prévention et la recherche pour réduire le nombre de nouveaux cas de cancers.

PERSPECTIVES

Notre étude a permis d'analyser les traitements hormonaux, l'historique du poids, ses variations au cours de la vie et leur impact sur le risque de cancer du sein. Certains de ces résultats demandent néanmoins à être complétés.

Concernant les traitements hormonaux, la réalisation d'analyses poolées regroupant les données de plusieurs études, permettrait de disposer d'effectifs de femmes plus importants pour étudier les effets de chaque catégorie de traitement. Il pourrait être également intéressant d'avoir une description plus détaillée de la prise de progestatifs seuls en France. Les bases de données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie pourraient par exemple être exploitées afin d'approfondir ce sujet.

Concernant l'obésité, la réalisation de nouvelles études prenant en compte d'autres marqueurs d'adiposité constituent des perspectives d'intérêt. Nous ne disposons pas dans notre étude d'informations relatives à d'autres marqueurs de l'adiposité tels que, par exemple, le tour de taille et le tour de hanches. Ces marqueurs cliniques permettraient de discriminer les différents phénotypes d'obésité (gynoïde/androïde) mais d'autres marqueurs biologiques tels que les taux d'insuline ou de certaines adipokines (leptine, adiponectine) permettraient de déterminer des profils d'insulinorésistance, incriminée dans l'augmentation du risque de cancer du sein post-ménopausique. On a également évoqué le rôle du poids à la naissance ou du surpoids durant l'enfance ou l'adolescence qui pourraient être des déterminants importants du cancer du sein à l'âge adulte. L'obtention de données historisées sur ces facteurs est toutefois difficile à obtenir. L'utilisation de silhouettes pour déterminer l'IMC à différentes périodes de la vie a été suggérée, mais l'obtention d'informations fiables peut là aussi être discutée. L'activité physique est associée au poids d'une part et au risque de cancer du sein d'autre part (McCullough et al. 2012; Wu et al. 2013). Une mesure objective de l'activité physique professionnelle, domestique ou de loisirs permettrait d'analyser plus finement ces relations. Enfin, la mesure de la densité mammaire est particulièrement intéressante car elle est liée à l'adiposité d'une part et au risque de cancer du sein d'autre part. Elle pourrait jouer un rôle étiologique majeur dans la cancérogénèse et pourrait être étudiée comme facteur intermédiaire entre adiposité et cancer du sein. De plus, il semblerait que la densité mammaire intervienne dans la relation entre THM et cancer du sein (Hou et al. 2013). Néanmoins, une méthode objective et reproductible de l'évaluation de la densité mammaire peut faire défaut et compliquer l'interprétation de ces mesures.

Une autre thématique d'intérêt vise à connaître la part respective des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux associés à l'obésité qui jouent un rôle dans le cancer du sein. Des études de randomisation mendélienne pourraient aider à l'avenir à répondre à ces questions.

Le cancer du sein est une maladie multi-factorielle, dont les nombreux facteurs de risque sont souvent corrélés et interagissent de façon complexe. Nous avons par exemple évoqué les liens complexes entre l'IMC, le gain de poids, et les THM. Nous avons par ailleurs cité d'autres facteurs de risque tels que la parité ou l'activité physique qui sont également associés à l'IMC et pourrait moduler son association avec le cancer du sein. Les modèles statistiques classiques, tels que nous les avons présentés ici, ne sont souvent pas adaptés pour prendre en compte les effets conjoints de facteurs de risque multiples, parfois étroitement corrélés. L'étude des facteurs étiologiques du cancer nécessite par conséquent la mise en place de méthodes statistiques innovantes, type « profile regression », qui permettent de déterminer des groupes de sujets définis à la fois par des niveaux de risque différenciés et des profils d'expositions spécifiques aux différents facteurs de risque.

Références

- Afssaps. 2005. Traitement hormonal substitutif de la ménopause: Caractéristiques de l'utilisation en France Effets sur le survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires en France Propositions d'études complémentaires
<http://ansm.sante.fr/content/download/6354/61439/version/4/file/th1005.pdf>.
- Afssaps. 2006. Le traitement hormonal de la ménopause - Mise au point.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Traitement-hormonal-de-la-menopause-actualisation-des-recommandations-et-de-l-information-a-destination-des-femmes>. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
- Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, Jr., Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, and Leitzmann MF. 2007. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Archives of internal medicine* 167(19):2091-2102.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr., Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, and Leon AS. 2011. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Medicine and science in sports and exercise* 43(8):1575-1581.
- Allemand H, Seradour B, Weill A, and Ricordeau P. 2008. [Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend]. *BullCancer* 95(1):11-15.
- Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, Bakken K, Gavrilyuk O, Overvad K, Tjonneland A et al. . 2010. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 172(12):1394-1403.
- Alsaker MD, Janszky I, Opdahl S, Vatten LJ, and Romundstad PR. 2013. Weight change in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer: the HUNT study of Norway. *British journal of cancer* 109(5):1310-1317.
- Amadou A, Fabre A, Torres-Mejia G, Ortega-Olvera C, Angeles-Llerenas A, McKenzie F, Biessy C, Hainaut P, and Romieu I. 2013a. Hormonal therapy and risk of breast cancer in mexican women. *PloS one* 8(11):e79695.
- Amadou A, Hainaut P, and Romieu I. 2013b. Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. *Journal of oncology* 2013:906495.
- Ameratunga D, Goldin J, and Hickey M. 2012. Sleep disturbance in menopause. *Internal medicine journal* 42(7):742-747.
- Ameye L, Antoine C, Paesmans M, de Azambuja E, and Rozenberg S. 2014. Menopausal hormone therapy use in 17 European countries during the last decade. *Maturitas* 79(3):287-291.
- Amy NK, Aalborg A, Lyons P, and Keranen L. 2006. Barriers to routine gynecological cancer screening for White and African-American obese women. *International journal of obesity* 30(1):147-155.
- Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, Bluhm E, Connelly S, Hubbell FA, Lane D et al. . 2012. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 13(5):476-486.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B et al. . 2004. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291(14):1701-1712.
- Baer HJ, Colditz GA, Rosner B, Michels KB, Rich-Edwards JW, Hunter DJ, and Willett WC. 2005. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. *Breast cancer research : BCR* 7(3):R314-325.

- Baer HJ, Colditz GA, Willett WC, and Dorgan JF. 2007. Adiposity and sex hormones in girls. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16(9):1880-1888.
- Baer HJ, Tworoger SS, Hankinson SE, and Willett WC. 2010. Body fatness at young ages and risk of breast cancer throughout life. *American journal of epidemiology* 171(11):1183-1194.
- Bakken K, Eggen AE, and Lund E. 2001. Hormone replacement therapy in Norwegian women, 1996-1997. *Maturitas* 40(2):131-141.
- Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, Fabre A, Hemon B, Rinaldi S, Chajes V et al. . 2011. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Impact of different treatments. The European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 128(1):144-156.
- Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Taylor PR, and Kahle LL. 1990. Association of change in body mass with breast cancer. *Cancer research* 50(7):2152-2155.
- Barbaglia G, Macia F, Comas M, Sala M, del Mar Vernet M, Casamitjana M, and Castells X. 2009. Trends in hormone therapy use before and after publication of the Women's Health Initiative trial: 10 years of follow-up. *Menopause* 16(5):1061-1064.
- Barnes BB, Steindorf K, Hein R, Flesch-Janys D, and Chang-Claude J. 2010. Population attributable risk of invasive postmenopausal breast cancer and breast cancer subtypes for modifiable and non-modifiable risk factors. *Cancer Epidemiol* 35(4):345-352.
- Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, Kritz-Silverstein D, Espeland M, Johnson SR, Waclawiw M, and Fineberg SE. 1997. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 27(3):261-274.
- Beral V, and Million Women Study C. 2003. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362(9382):419-427.
- Beral V, Reeves G, Bull D, and Green J. 2011. Breast Cancer Risk in Relation to the Interval Between Menopause and Starting Hormone Therapy. *J Natl Cancer Inst* 103(4):296-305.
- Berstad P, Coates RJ, Bernstein L, Folger SG, Malone KE, Marchbanks PA, Weiss LK, Liff JM, McDonald JA, Strom BL et al. . 2010. A case-control study of body mass index and breast cancer risk in white and African-American women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 19(6):1532-1544.
- Bissonauth V, Shatenstein B, Fafard E, Maugard C, Robidoux A, Narod S, and Ghadirian P. 2009. Weight History, Smoking, Physical Activity and Breast Cancer Risk among French-Canadian Women Non-Carriers of More Frequent BRCA1/2 Mutations. *Journal of cancer epidemiology* 2009:748367.
- Bonadona V, and Lasset C. 2003. [Inherited predisposition to breast cancer: after the BRCA1 and BRCA2 genes, what next?]. *Bull Cancer* 90(7):587-594.
- Boyd NF, Martin LJ, Sun L, Guo H, Chiarelli A, Hislop G, Yaffe M, and Minkin S. 2006. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 15(11):2086-2092.
- Boyd NF, Martin LJ, Yaffe M, and Minkin S. 2009. Mammographic density. *Breast Cancer Res* 11 Suppl 3:S4.
- Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, and Fraumeni JF, Jr. 1988. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer investigation* 6(3):245-254.
- Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, Teras LR, Thun MJ, and Rodriguez C. 2009. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer* 115(5):936-945.
- Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S, and Peris C. 2003. Differential effects of progestins on the circulating IGF-I system. *Maturitas* 46 Suppl 1:S39-44.

- Campagnoli C, Ambroggio S, Lotano MR, and Peris C. 2009. Progestogen use in women approaching the menopause and breast cancer risk. *Maturitas* 62(4):338-342.
- Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, and Berrino F. 2005. Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 96:95-108.
- Canchola AJ, Anton-Culver H, Bernstein L, Clarke CA, Henderson K, Ma H, Ursin G, and Horn-Ross PL. 2012. Body size and the risk of postmenopausal breast cancer subtypes in the California Teachers Study cohort. *Cancer causes & control* : CCC.
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, and Scarabin PY. 2008. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 336(7655):1227-1231.
- Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Kerkhofs M, and Copinschi G. 2011. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 96(4):E614-623.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J et al. . 2003. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290(13):1729-1738.
- Cavalieri E, Frenkel K, Liehr JG, Rogan E, and Roy D. 2000. Estrogens as endogenous genotoxic agents- DNA adducts and mutations. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*(27):75-93.
- Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, and White E. 2002. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 287(6):734-741.
- Chen FP, Chien MH, Chen HY, and Ng YT. 2011. Effects of different progestogens on human breast tumor cell growth. *Climacteric* 14(3):345-351.
- Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Bianchi MM, Benzi G, Ricci E, and Chiantera V. 1999. Correlates of hormone replacement therapy use in Italian women, 1992-1996. *Maturitas* 33(2):107-115.
- Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, Rodabough RJ, Chien JW, Wactawski-Wende J, Gass M et al. . 2009. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 374(9697):1243-1251.
- Clavel-Chapelon F, and E3N-Epic G. 2002. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 86(5):723-727.
- Clavel-Chapelon F, and Gerber M. 2002. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 72(2):107-115.
- Clavel-Chapelon F, Orsi L, Paoletti X, Rosé M, and al. 2002. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control* 13(9):831-838.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, and Speizer FE. 1995. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine* 332(24):1589-1593.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. 2015. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. The Lancet Published Online February 13, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61687-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61687-1).
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. 1996. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347(9017):1713-1727.

- Collaborative group on hormonal factors in Breast C. 1997. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-1059.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. 2001. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 358(9291):1389-1399.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. 2002. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 360(9328):187-195.
- Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, and Boyd NF. 2002. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutrition and cancer* 44(2):127-138.
- Conroy SM, Woolcott CG, Koga KR, Byrne C, Nagata C, Ursin G, Vachon CM, Yaffe MJ, Pagano I, and Maskarinec G. 2012. Mammographic density and risk of breast cancer by adiposity: an analysis of four case-control studies. *International journal of cancer Journal international du cancer* 130(8):1915-1924.
- Courtin A, Communal L, Vilasco M, Cimino D, Mourra N, de Bortoli M, Taverna D, Faussat AM, Chaouat M, Forgez P et al. . 2012. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells. *Breast Cancer Res Treat* 131(1):49-63.
- Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, Dowsett M, Forbes JF, Ford L, LaCroix AZ et al. . 2013. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 381(9880):1827-1834.
- Daling JR, Malone KE, Doody DR, Voigt LF, Bernstein L, Coates RJ, Marchbanks PA, Norman SA, Weiss LK, Ursin G et al. . 2002. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 95(12):2455-2464.
- Daling JR, Malone KE, Doody DR, Voigt LF, Bernstein L, Marchbanks PA, Coates RJ, Norman SA, Weiss LK, Ursin G et al. . 2003. Association of regimens of hormone replacement therapy to prognostic factors among women diagnosed with breast cancer aged 50-64 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12(11 Pt 1):1175-1181.
- Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB, Poncet F, Grosclaude P, and Colonna M. 2011. Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol* 22(2):329-334.
- de Jong-van den Berg LT, Faber A, and van den Berg PB. 2006. HRT use in 2001 and 2004 in The Netherlands--a world of difference. *Maturitas* 54(2):193-197.
- De P, Neutel CI, Olivotto I, and Morrison H. 2010. Breast Cancer Incidence and Hormone Replacement Therapy in Canada. *J Natl Cancer Inst* 102(19):1489-1495.
- Dinger JC, Heinemann LA, Mohner S, Thai dM, and Assmann A. 2006. Breast cancer risk associated with different HRT formulations: a register-based case-control study. *BMC Womens Health* 6:13.
- Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, Manjer J, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K et al. . 2014. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 134(8):1871-1888.
- Dowsett M, and Folkard E. 2015. Reduced progesterone levels explain the reduced risk of breast cancer in obese premenopausal women: a new hypothesis. *Breast cancer research and treatment* 149(1):1-4.
- Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, and Hankinson SE. 2006. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 296(2):193-201.

- Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, and Willett WC. 2010. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Archives of internal medicine* 170(19):1758-1764.
- Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, Steins Bisschop CN, Monninkhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Landsvig Berentzen T, Overvad K, Tjonneland A et al. . 2014. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *International journal of cancer Journal international du cancer* 135(12):2887-2899.
- Eng SM, Gammon MD, Terry MB, Kushi LH, Teitelbaum SL, Britton JA, and Neugut AI. 2005. Body size changes in relation to postmenopausal breast cancer among women on Long Island, New York. *American journal of epidemiology* 162(3):229-237.
- Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, and Bernstein L. 2000. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 9(7):681-687.
- Engstrom JL, Paterson SA, Doherty A, Trabulsi M, and Speer KL. 2003. Accuracy of self-reported height and weight in women: an integrative review of the literature. *Journal of midwifery & women's health* 48(5):338-345.
- Espié M, Daures JP, Chevallier T, Mares P, Micheletti MC, and De Reilhac P. 2007. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: results from the MISSION study, prospective phase. *Gynecol Endocrinology* 23(7):391-397.
- Ettinger B, Wang SM, Leslie RS, Patel BV, Boulware MJ, Mann ME, and McBride M. 2012. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. *Menopause* 19(6):610-615.
- Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, and Kissebah AH. 1983. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 57(2):304-310.
- Ewertz M, Møller M, Kjaer L, Poulsen AH, Friis S, Sørensen HT, Pedersen L, McLaughlin JK, and Olsen JH. 2005. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer* 92(7):1293-1297.
- Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, and Clavel-Chapelon F. 2007. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *British J Cancer* 96(5):841-844.
- Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Ringa V, and Clavel-Chapelon F. 2010. [Characteristics and determinants of initiation of premenopausal use of oral progestagens in the French E3N cohort]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 39(4):310-317.
- Fagherazzi G, Balkau B, Clavel-Chapelon F, Magliano DJ. 2013. Anthropometrics, body shape over 12 years and risk of cancer events in pre- and post-menopausal women. *International journal of cancer Journal international du cancer* 133(3):740-748.
- Farhat GN, Walker R, Buist DS, Onega T, and Kerlikowske K. 2010. Changes in invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ rates in relation to the decline in hormone therapy use. *J Clin Oncol* 28(35):5140-5146.
- Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, and Calle EE. 2004. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 13(2):220-224.
- Feigelson HS, Patel AV, Teras LR, Gansler T, Thun MJ, and Calle EE. 2006. Adult weight gain and histopathologic characteristics of breast cancer among postmenopausal women. *Cancer* 107(1):12-21.
- Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E, Braendle W, Bastert G, Hentschel S, Berger J et al. . 2008. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 123(4):933-941.

- Fontenoy AM, Leux C, Delacour-Billon S, Allieux C, Frenel JS, Campone M, and Molinie F. 2010. Recent trends in breast cancer incidence rates in the Loire-Atlantique, France: a decline since 2003. *Cancer Epidemiol* 34(3):238-243.
- Fournier A. 2007. Relation entre prise de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause et risque de cancer du sein dans la cohorte E3N [Thesis]: Paris Sud.
- Fournier A, Berrino F, and Clavel-Chapelon F. 2008a. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 107(1):103-111.
- Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, and Clavel-Chapelon F. 2005. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 114(3):448-454.
- Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, and Chabbert-Buffet N. 2014. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol* 180(5):508-517.
- Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, and Clavel-Chapelon F. 2008b. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 26(8):1260-1268.
- Fournier A, Fritel X, Panjo H, Zins M, and Ringa V. 2013. Health characteristics of women beginning postmenopausal hormone therapy: have they changed since the publication of the Women's Health Initiative? *Menopause* 21(7):687-693.
- Fournier A, Kernaléguen C, Panjo H, Clavel-Chapelon F, and Ringa V. 2011. Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts. *Menopause* 18(2):219-223.
- Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, and Clavel-Chapelon F. 2009. Estrogen-Progestagen Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer: Does Delay From Menopause Onset to Treatment Initiation Influence Risks? *J Clin Oncol* 27(31):5138-5143.
- Freeman EW, Sammel MD, and Sanders RJ. 2014. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause* 21(9):924-932.
- Friedenreich CM. 2001. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 10(1):15-32.
- Friedenreich CM, Courneya KS, and Bryant HE. 2002. Case-control study of anthropometric measures and breast cancer risk. *International journal of cancer Journal international du cancer* 99(3):445-452.
- Friedenreich CM, and Orenstein MR. 2002. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition* 132(11 Suppl):3456S-3464S.
- Fund WCR, and American Institute for Cancer R. 2007. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR.
- Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, and Lethaby A. 2012. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *The Cochrane database of systematic reviews* 8:CD000402.
- Gaudet MM, Carter BD, Patel AV, Teras LR, Jacobs EJ, and Gapstur SM. 2014. Waist circumference, body mass index, and postmenopausal breast cancer incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Cancer causes & control : CCC* 25(6):737-745.
- Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, and Thun MJ. 2013. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 105(8):515-525.
- Gayet-Ageron A, Amamra N, Ringa V, Tainturier V, Berr C, Clavel-Chapelon F, Delcourt C, Delmas PD, Ducimetiere P, and Schott AM. 2005. Estimated numbers of postmenopausal women treated by hormone therapy in France. *Maturitas* 52(3-4):296-305.
- Gompel A. 1993. [Progestin treatments of menopause]. *La Revue du praticien* 43(20):2645-2650.
- Gompel A. 2014a. How to prescribe MHT according to the risk of breast cancer *Current Obstetrics and Gynecology Reports* 3(4):238-245.

- Gompel A. 2014b. HRT, body mass index and breast cancer risk. *Climacteric* 17(1):98-99.
- Gompel A, Malet C, Spritzer P, Laldardie JP, Kuttann F, and Mauvais-Jarvis P. 1986. Progesterone effect on cell proliferation and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 63(5):1174-1180.
- Gompel A, and Santen RJ. 2012. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric* 15(3):241-249.
- Goncalves AK, Dantas Florencio GL, Maisonnnette de Atayde Silva MJ, Cobucci RN, Giraldo PC, and Cote NM. 2014. Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. *Journal of physical activity & health* 11(2):445-454.
- Gotzsche PC, and Jorgensen KJ. 2013. Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane database of systematic reviews* 6:CD001877.
- Graham JD, Mote PA, Salagame U, van Dijk JH, Balleine RL, Huschtscha LI, Reddel RR, and Clarke CL. 2009. DNA replication licensing and progenitor numbers are increased by progesterone in normal human breast. *Endocrinology* 150(7):3318-3326.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, and Rexrode K. 2008. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Archives of internal medicine* 168(8):861-866.
- Grodstein F, Newcomb PA, and Stampfer MJ. 1999. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *The American journal of medicine* 106(5):574-582.
- Han D, Nie J, Bonner MR, McCann SE, Muti P, Trevisan M, Ramirez-Marrero FA, Vito D, and Freudenheim JL. 2006. Lifetime adult weight gain, central adiposity, and the risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the Western New York exposures and breast cancer study. *International journal of cancer Journal international du cancer* 119(12):2931-2937.
- Harris HR, Tamimi RM, Willett WC, Hankinson SE, and Michels KB. 2011. Body size across the life course, mammographic density, and risk of breast cancer. *American journal of epidemiology* 174(8):909-918.
- Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW et al. . 2005. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 353(3):229-237.
- Harvie M, Hooper L, and Howell AH. 2003. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 4(3):157-173.
- Heitmann C, Greiser E, and Doren M. 2005. The impact of the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial 2002 on perceived risk communication and use of postmenopausal hormone therapy in Germany. *Menopause* 12(4):405-411.
- Henderson BE, and Bernstein L. 1991. The international variation in breast cancer rates: an epidemiological assessment. *Breast Cancer Res Treat* 18 Suppl 1:S11-17.
- Hersh AL, Stefanick ML, and Stafford RS. 2004. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 291(1):47-53.
- Hilakivi-Clarke L, Cabanes A, Olivo S, Kerr L, Bouker KB, and Clarke R. 2002. Do estrogens always increase breast cancer risk? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 80(2):163-174.
- Hilton HN, Santucci N, Silvestri A, Kantimm S, Huschtscha LI, Graham JD, and Clarke CL. 2014. Progesterone stimulates progenitor cells in normal human breast and breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 143(3):423-433.
- Hitchcock CL, and Prior JC. 2012. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms--a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause* 19(8):886-893.
- Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, and Haslam SZ. 1999. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin EndocrinolMetab* 84(12):4559-4565.

- Holmes MD, Liu S, Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, and Willett WC. 2004. Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 159(8):732-739.
- Hoover R, Gray LA, Sr., Cole P, and MacMahon B. 1976. Menopausal estrogens and breast cancer. *New England Journal of Medicine* 295(8):401-405.
- Horwitz KB, and Sartorius CA. 2008. Progestins in hormone replacement therapies reactivate cancer stem cells in women with preexisting breast cancers: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 93(9):3295-3298.
- Horwitz KB, Wei LL, Sedlacek SM, and d'Arville CN. 1985. Progestin action and progesterone receptor structure in human breast cancer: a review. *Recent progress in hormone research* 41:249-316.
- Hou N, Hong S, Wang W, Olopade OI, Dignam JJ, and Huo D. 2013. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *J Natl Cancer Inst* 105(18):1365-1372.
- Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, and Willett WC. 1997. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 278(17):1407-1411.
- Huang Z, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, and Hankinson SE. 1999. Waist circumference, waist:hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *American journal of epidemiology* 150(12):1316-1324.
- Hvidtfeldt UA, Tjonneland A, Keiding N, Lange T, Andersen I, Sorensen TI, Prescott E, Hansen AM, Gronbaek M, Bojesen SE et al. . 2015. Risk of Breast Cancer in Relation to Combined Effects of Hormone Therapy, Body Mass Index, and Alcohol Use, by Hormone-receptor Status. *Epidemiology*.
- IARC. 2010. Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans: Painting, Firefighting, and Shiftwork.
- IARC. 2011a. A Review of Human Carcinogens: Pharmaceuticals, Combined estrogen-progestogen menopausal therapy: IARC.
- IARC. 2011b. A Review of Human Carcinogens: Pharmaceuticals, Estrogen-only menopausal therapy: IARC.
- IARC ANdM, Académie Nationale des Sciences, FNCLCC. 2007. Les Causes du Cancer en France <http://www.academie-sciences.fr/activite/rapport/rapport130907.pdf>.
- INCa IINdC. 2014. Le programme de dépistage organisé du cancer du sein <http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-du-sein/espace-professionnels-de-sante/le-programme-de-depistage-organise>.
- InVS. 2013. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012.
- Jamin C. 2010. [Which hormones promote breast cancer in postmenopause: estrogens, progestins, insulin and/or adipocytokines?]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 38(1):1-3.
- Jemal A, Ward E, and Thun MJ. 2007. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res* 9(3):R28.
- Jernstrom H, Bendahl PO, Lidfeldt J, Nerbrand C, Agardh CD, and Samsioe G. 2003. A prospective study of different types of hormone replacement therapy use and the risk of subsequent breast cancer: the women's health in the Lund area (WHILA) study (Sweden). *Cancer Causes Control* 14(7):673-680.
- John EM, Sangaramoorthy M, Phipps AI, Koo J, and Horn-Ross PL. 2011. Adult body size, hormone receptor status, and premenopausal breast cancer risk in a multiethnic population: the San Francisco Bay Area breast cancer study. *American journal of epidemiology* 173(2):201-216.
- Jones BLN, B.L.; Roeder, K. 2001. A SAS Procedure Based on Mixture Models for Estimating Developmental Trajectories. *SOCIOLOGICAL METHODS & RESEARCH* 29(3):374-393.
- Jones BLNDS. 2007. Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them. *Sociological Methods & Research* 35(4):542-571.

- Julia C, Salanave B, Binard K, Deschamps V, Vernay M, and Castetbon K. 2010. Biais de déclaration du poids et de la taille chez les adultes en France: effets sur l'estimation des prévalences du surpoids et de l'obésité. *BEH* 2 mars 2010.
- Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, Secreto G, Amiano P, Bingham S, Boeing H et al. . 2005. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 97(10):755-765.
- Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, Kakizaki M, Kakugawa Y, Nishino Y, Ishida T, Fukao A, Tsuji I, and Ohuchi N. 2010. Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study. *Br J Cancer* 103(9):1443-1447.
- Kelsey JL, Gammon MD, and John EM. 1993. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15(1):36-47.
- Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous H, and Breast Cancer Collaborative G. 2002. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 94(8):606-616.
- Key TJ, and Pike MC. 1988. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *European journal of cancer & clinical oncology* 24(1):29-43.
- Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, and Rosner BA. 2010. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res* 12(6):R106.
- Krishnan K, Bassett JK, Macinnis RJ, English DR, Hopper JL, McLean CA, Giles GG, and Baglietto L. 2013. Associations between weight in early adulthood, change in weight and breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 22(8):1409-1416.
- Kuhl H. 2005. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 51(1):83-97.
- Kumle M. 2008. Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. *Lancet* 372(9639):608-610.
- Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Peeters PH, Monninkhof E et al. . 2007. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16(1):36-42.
- Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, Berrino F, Tjønneland A, Bigaard J, Olsen A et al. . 2004. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *International journal of cancer Journal international du cancer* 111(5):762-771.
- Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K, Boeing H, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Key TJ, Allen NE, Khaw KT et al. . 2005. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *British journal of cancer* 93(5):582-589.
- Lajous M, Boutron-Ruault MC, Fabre A, Clavel-Chapelon F, and Romieu I. 2008. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *The American journal of clinical nutrition* 87(5):1384-1391.
- Lee S, Kolonel L, Wilkens L, Wan P, Henderson B, and Pike M. 2006. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Int J Cancer* 118(5):1285-1291.
- Lee SA, Ross RK, and Pike MC. 2005. An overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. *Br J Cancer* 92(11):2049-2058.
- Lewis JS, Meeke K, Osipo C, Ross EA, Kidawi N, Li T, Bell E, Chandel NS, and Jordan VC. 2005. Intrinsic mechanism of estradiol-induced apoptosis in breast cancer cells resistant to estrogen deprivation. *J Natl Cancer Inst* 97(23):1746-1759.

- Li CI, Daling JR, Haugen KL, Tang MT, Porter PL, and Malone KE. 2014. Use of menopausal hormone therapy and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55-74 years of age. *Breast Cancer Res Treat* 145(2):481-489.
- Li CI, Malone KE, Porter PL, Lawton TJ, Voigt LF, Cushing-Haugen KL, Lin MG, Yuan X, and Daling JR. 2008. Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(1):43-50.
- Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, and Daling JR. 2003. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 289(24):3254-3263.
- Lope V, Perez-Gomez B, Moreno MP, Vidal C, Salas-Trejo D, Ascunce N, Roman IG, Sanchez-Contador C, Santamarina MC, Carrete JA et al. . 2011. Childhood factors associated with mammographic density in adult women. *Breast cancer research and treatment* 130(3):965-974.
- Lopes P, and Schatz B. 2005. Propause survey: profile of patients treated with progestins in perimenopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 34(1):232-240.
- Lowy I, and Weisz G. 2005. French hormones: progestins and therapeutic variation in France. *Social science & Medicine* 60:2609-2622.
- Lydon JP, and Edwards DP. 2009. Finally! A model for progesterone receptor action in normal human breast. *Endocrinology* 150(7):2988-2990.
- Lyytinen H, Pukkala E, and Ylikorkala O. 2009. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 113(1):65-73.
- Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, and Pukkala EI. 2010. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer* 126(2):483-489.
- Macinnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, and Giles GG. 2004. Body size and composition and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 13(12):2117-2125.
- Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, and Persson I. 1999. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 81(3):339-344.
- Magnusson CM, and Roddam AW. 2005. Breast cancer and childhood anthropometry: emerging hypotheses? *Breast cancer research : BCR* 7(3):83.
- Magnusson CM, Roddam AW, Pike MC, Chilvers C, Crossley B, Hermon C, McPherson K, Peto J, Vessey M, and Beral V. 2005. Body fatness and physical activity at young ages and the risk of breast cancer in premenopausal women. *British journal of cancer* 93(7):817-824.
- Marshall SF, Clarke CA, Deapen D, Henderson K, Largent J, Neuhausen SL, Reynolds P, Ursin G, Horn-Ross PL, Stram DO et al. . 2010. Recent breast cancer incidence trends according to hormone therapy use: the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res* 12(1):R4.
- McCormack VA, and dos Santos Silva I. 2006. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(6):1159-1169.
- McCullough LE, Eng SM, Bradshaw PT, Cleveland RJ, Teitelbaum SL, Neugut AI, and Gammon MD. 2012. Fat or fit: the joint effects of physical activity, weight gain, and body size on breast cancer risk. *Cancer* 118(19):4860-4868.
- McManus MJ, and Welsch CW. 1984. The effect of estrogen, progesterone, thyroxine, and human placental lactogen on DNA synthesis of human breast ductal epithelium maintained in athymic nude mice. *Cancer* 54(9):1920-1927.
- Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, Kerbrat P, Fevotte J, and Guenel P. 2013. Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer* 132(4):924-931.

- Menon U, Burnell M, Sharma A, Gentry-Maharaj A, Fraser L, Ryan A, Parmar M, Hunter M, Jacobs I, and Group U. 2007. Decline in use of hormone therapy among postmenopausal women in the United Kingdom. *Menopause* 14(3 Pt 1):462-467.
- Michels KB, Terry KL, Eliassen AH, Hankinson SE, and Willett WC. 2012. Adult weight change and incidence of premenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 130(4):902-909.
- Michels KB, Terry KL, and Willett WC. 2006. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Archives of internal medicine* 166(21):2395-2402.
- Milanesi TR, Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Degnim AC, Vachon CM, Reynolds CA et al. . 2006. Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98(22):1600-1607.
- Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, and Narod SA. 2014. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 348:g366.
- Miller V, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, and Levin Gac. 1995. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 273(3):199-208.
- Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE, and Tfpac. 2007. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 18(1):137-157.
- Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KL, Muti PC et al. . 2002. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer causes & control : CCC* 13(8):741-751.
- Nagin DS. 1999. Analyzing Developmental Trajectories: A Semi-Parametric, Group-Based Approach. . *Psychological Methods* 4(2):139-157.
- Nagin DS. 2005. Group-based Modeling of development: Harvard University Press.
- Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Trentham-Dietz A, Baron JA, Storer BE, Willett WC, and Stampfer MJ. 2002. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(7):593-600.
- ObEpi-ROCHE. 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf.
- Oh H, Boeke CE, Tamimi RM, Smith-Warner SA, Wang M, Willett WC, and Eliassen AH. 2014. The interaction between early-life body size and physical activity on risk of breast cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*:doi: 10.1002/ijc.29272.
- Olsson HL, Ingvar C, and Bladstrom A. 2003. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 97(6):1387-1392.
- Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, and Suissa S. 2008. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 115(2):169-175; discussion 175.
- Parazzini F. 2008. Trends of determinants of hormone therapy use in Italian women attending menopause clinics, 1997-2003, Progetto Menopausa Italia Study Group. *Menopause* 15(1):164-170.
- Pelucchi C, Levi F, and La VC. 2010. The rise and fall in menopausal hormone therapy and breast cancer incidence. *Breast* 19(3):198-201.
- Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, Vachon C, Bakker MF, Giles GG, Chia KS et al. . 2014. Mammographic Density Phenotypes and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 106(5).
- Pichard C, Plu-Bureau G, Neves ECM, and Gompel A. 2008. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas* 60(1):19-30.
- Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, and Press MF. 1993. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 15(1):17-35.

- Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, and Garcia M. 2004. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Critical reviews in oncology/hematology* 51(1):55-67.
- Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, and Mauvais-Jarvis P. 1994. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *BrJ Cancer* 70(2):270-277.
- Plu-Bureau G, Le MG, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, and Mauvais-Jarvis P. 1999. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Cancer detection and prevention* 23(4):290-296.
- Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Pettinger M, Hendrix SL, Hubbell FA, Kooperberg C, Kuller LH, Lane DS et al. . 2008. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 167(10):1207-1216.
- Raisz LG. 2005. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of clinical investigation* 115(12):3318-3325.
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, and Berry DA. 2007. The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States. *New England Journal of Medicine* 356(16):1670-1674.
- Rehman AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, and Zwahlen M. 2008. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371(9612):569-578.
- Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, and Suissa S. 2010a. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 340:c2519.
- Renoux C, Dell'Aniello S, and Suissa S. 2010b. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 8(5):979-986.
- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH, Granek IA, Hogan P, Ockene JK, Shumaker SA et al. . 2006. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 91(5):1802-1810.
- Reynolds P, Goldberg D, Hurley S, Nelson DO, Largent J, Henderson KD, and Bernstein L. 2009. Passive smoking and risk of breast cancer in the California teachers study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(12):3389-3398.
- Ringa V, Fritel X, Varnoux N, Zins M, Piau S, and Quelen C. 2007. Association between premenopausal progestogen use and postmenopausal hormonal therapy in the GAZEL cohort. *Maturitas* 58:216-225.
- Ritte R, Lukanova A, Berrino F, Dossus L, Tjonneland A, Olsen A, Overvad TF, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fournier A et al. . 2012. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast cancer research : BCR* 14(3):R76.
- Robin GDD. 2008. La transition ménopausique ou périménopause. *Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie* 10(6):387-398.
- Rosenberg LU, Einarsdottir K, Friman EI, Wedren S, Dickman PW, Hall P, and Magnusson C. 2006. Risk factors for hormone receptor-defined breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(12):2482-2488.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, and Pike MC. 2000. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 92(4):328-332.
- Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, and Weiss NS. 2007. Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(12):2548-2556.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC et al. . 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in

- healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288(3):321-333.
- Rozenbaum H. 2002. Ménopauses et règles en 2001 : résultats de l'enquête climats. *Reprod Hum et Horm* 15(special 1):11-22.
- Russo J, Hu YF, Silva ID, and Russo IH. 2001. Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microscopy research and technique* 52(2):204-223.
- Sangaramoorthy M, Phipps AI, Horn-Ross PL, Koo J, and John EM. 2011. Early-life factors and breast cancer risk in Hispanic women: the role of adolescent body size. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 20(12):2572-2582.
- Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, Burger HG, Colditz GA, Davis SR, Gambacciani M et al. . 2010. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 95(7 Suppl 1):s1-s66.
- Santen RJ, Leszczynski D, Tilson-Mallet N, Feil PD, Wright C, Manni A, and Santner SJ. 1986. Enzymatic control of estrogen production in human breast cancer: relative significance of aromatase versus sulfatase pathways. *Annals of the New York Academy of Sciences* 464:126-137.
- Santen RJ, Lobenhofer EK, Afshari CA, Bao Y, and Song RX. 2005. Adaptation of estrogen-regulated genes in long-term estradiol deprived MCF-7 breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 94(3):213-223.
- Santen RJ, Song Y, Yue W, Wang JP, and Heitjan DF. 2013. Effects of menopausal hormonal therapy on occult breast tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 137:150-156.
- Santen RJ, Yue W, and Heitjan DF. 2012. Modeling of the growth kinetics of occult breast tumors: role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(7):1038-1048.
- Santen RJ, Yue W, and Wang JP. 2014. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids*:doi: 10.1016/j.steroids.2014.1008.1003.
- Saxena T, Lee E, Henderson KD, Clarke CA, West D, Marshall SF, Deapen D, Bernstein L, and Ursin G. 2010. Menopausal hormone therapy and subsequent risk of specific invasive breast cancer subtypes in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(9):2366-2378.
- Schernhammer ES, Tworoger SS, Eliassen AH, Missmer SA, Holly JM, Pollak MN, and Hankinson SE. 2007. Body shape throughout life and correlations with IGFs and GH. *Endocrine-related cancer* 14(3):721-732.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, and Thijssen JH. 2008. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 61(1-2):171-180.
- Sellers TA, Vachon CM, Pankratz VS, Janney CA, Fredericksen Z, Brandt KR, Huang Y, Couch FJ, Kushi LH, and Cerhan JR. 2007. Association of childhood and adolescent anthropometric factors, physical activity, and diet with adult mammographic breast density. *American journal of epidemiology* 166(4):456-464.
- Siiteri PK. 1987. Adipose tissue as a source of hormones. *The American journal of clinical nutrition* 45(1 Suppl):277-282.
- Singleton KW, and Gapstur SM. 2001. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 286(17):2143-2151.
- Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, and Herrmann WL. 1975. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 293(23):1164-1167.
- Song RX, Mor G, Naftolin F, McPherson RA, Song J, Zhang Z, Yue W, Wang J, and Santen RJ. 2001. Effect of long-term estrogen deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17beta-estradiol. *J Natl Cancer Inst* 93(22):1714-1723.
- Sorensen TI, Stunkard AJ, Teasdale TW, and Higgins MW. 1983. The accuracy of reports of weight: children's recall of their parents' weights 15 years earlier. *Int J Obes* 7(2):115-122.
- Speck RM, Schimtz KH, Lee IM, and MacTiernan A. 2011. Physical Activity, Dietary Calorie Restriction, and Cancer. Springer. *Energy balance and Cancer (Vol 3)*.

- Stahlberg C, Pedersen AT, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, Obel EB, Moller S, Rank F, Ottesen B, and Lynge E. 2004a. Breast cancer with different prognostic characteristics developing in Danish women using hormone replacement therapy. *Br J Cancer* 91(4):644-650.
- Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, Obel EB, and Ottesen B. 2004b. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 109(5):721-727.
- Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S, and Japan Public Health Center-based Prospective Study G. 2011. Body weight at age 20 years, subsequent weight change and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status--the Japan public health center-based prospective study. *International journal of cancer Journal international du cancer* 129(5):1214-1224.
- Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Wakai K, Fujino Y, Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K et al. . 2013. Obesity/weight gain and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for the evaluation of cancer risk. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association* 23(2):139-145.
- Tehard B, and Clavel-Chapelon F. 2006. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study. *International journal of obesity* 30(1):156-163.
- Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, and Clavel-Chapelon F. 2006. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 15(1):57-64.
- Thiebaut AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, Hollenbeck AR, Leitzmann M, and Schatzkin A. 2007. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst* 99(6):451-462.
- Thom MH, White PJ, Williams RM, Sturdee DW, Paterson ME, Wade-Evans T, and Studd JW. 1979. Prevention and treatment of endometrial disease in climacteric women receiving oestrogen therapy. *Lancet* 2(8140):455-457.
- Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, Overvad K, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke MC et al. . 2007. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 18(4):361-373.
- Tjonneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Overvad K, Ewertz M, and Møller H. 2004. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios: a prospective Danish cohort study. *Cancer* 100(11):2328-2337.
- Troy LM, Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, and Willett WC. 1995. The validity of recalled weight among younger women. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 19(8):570-572.
- Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, and Greenland S. 1995. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology* 6(2):137-141.
- van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L et al. . 2000. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology* 152(6):514-527.
- von Euler-Chelpin M. 2010. Breast cancer incidence and use of hormone therapy in Denmark 1978-2007. *Cancer Causes Control* 22(2):181-187.
- Wada K, Nagata C, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Wakai K, Tsuji I, Sugawara Y, Mizoue T, Tanaka K et al. . 2014. Body mass index and breast cancer risk in Japan: a pooled analysis of eight population-based cohort studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25(2):519-524.

- Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, and Phillips RS. 2000. Screening for cervical and breast cancer: is obesity an unrecognized barrier to preventive care? *Annals of internal medicine* 132(9):697-704.
- Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, and Phillips RS. 2004. Obesity and breast cancer screening. *Journal of general internal medicine* 19(4):324-331.
- Weiderpass E, Braaten T, Magnusson C, Kumle M, Vainio H, Lund E, and Adami HO. 2004. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 13(7):1121-1127.
- Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, Voigt LF, Simon MS, Daling JR, Norman SA, Bernstein L, Ursin G, Marchbanks PA et al. . 2002. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk(1). *Obstet Gynecol* 100(6):1148-1158.
- WHI Study Group. 1998. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Controlled clinical trials* 19(1):61-109.
- Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder TA, and King RJ. 1981. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 305(27):1599-1605.
- Wu Y, Zhang D, and Kang S. 2013. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast cancer research and treatment* 137(3):869-882.
- Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, and Michels KB. 2011. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Archives of internal medicine* 171(2):125-133.
- Yager JD. 2000. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*(27):67-73.
- Yue W, Wang JP, Li Y, Fan P, Liu G, Zhang N, Conaway M, Wang H, Korach KS, Bocchinfuso W et al. . 2010. Effects of estrogen on breast cancer development: Role of estrogen receptor independent mechanisms. *Int J Cancer* 127(8):1748-1757.
- Zbuk K, and Anand SS. 2011. Declining incidence of breast cancer after decreased use of hormone-replacement therapy: magnitude and time lags in different countries. *J Epidemiol Community Health* 66(1):1-7.
- Ziel HK, and Finkle WD. 1975. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 293(23):1167-1170.

Annexe 1 : Tableaux supplémentaires

PARTIE 1 : INTRODUCTION

Figure annexe 1 : Métabolisme des estrogènes

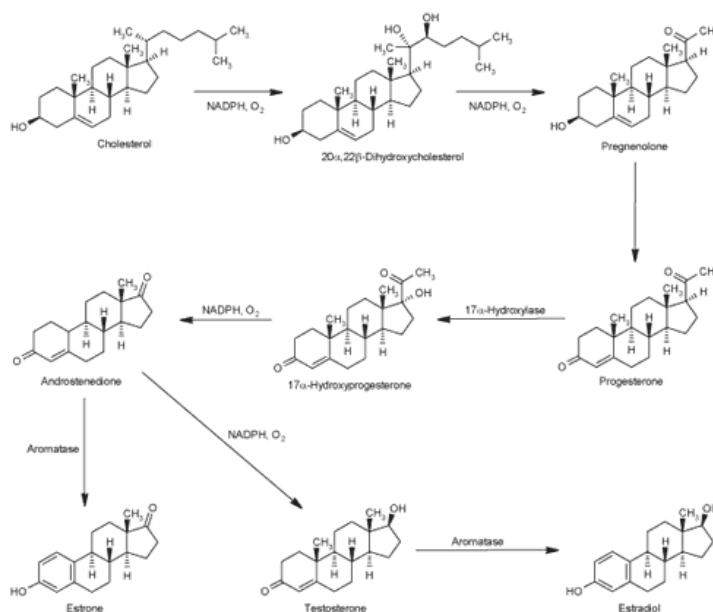


Figure annexe 2: Structure chimique des progestatifs, dérivés de la progestérone (à gauche), et dérivés de la testostérone (à droite).

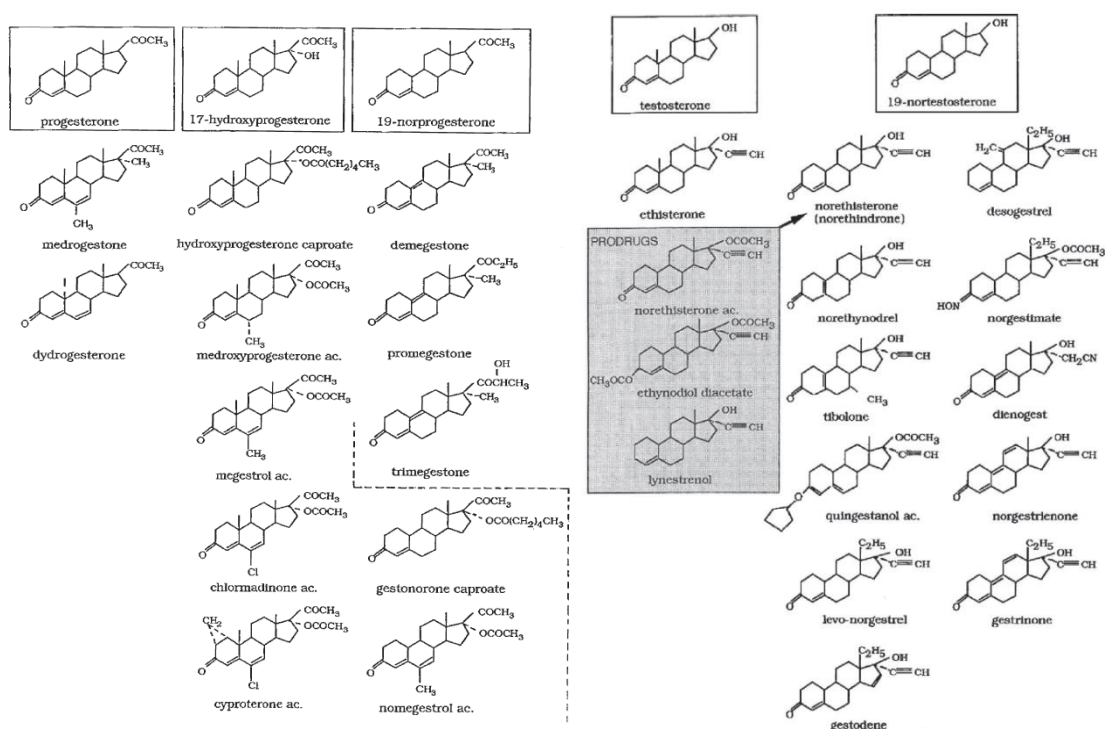


Figure annexe 3 : Activités biologiques des progestatifs

Biological activities of natural progesterone and synthetic progestins

Progestin	Progesto- genic	Anti-gonado- tropic	Anti- estrogenic	Estro- genic	Andro- genic	Anti-andro- genic	Gluco- corticoid	Anti- mineralo- corticoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
17 α -Hydroxy-derivatives								
Chlormadinone acetate	+	+	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol acetate	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroxy-progesterone-acetate	+	+	+	-	±	-	+	-
19-Nor-progesterone-derivatives								
Nomegestrol acetate	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
Spirolactone-derivatives								
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+
19-Nortestosterone derivatives								
Norethisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Norethinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-Keto-desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestoden	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

Taken from reference [5,7,8,10-15]. (+) effective; (±) weakly effective; (-) not effective.

(Extrait de Schindler et al, 2008)

PARTIE 3 : DESCRIPTION DE LA POPULATION

Tableau annexe 1 : Distribution des cas en fonction de leur statut histologique et de leur statut en récepteurs hormonaux dans la population de femmes ménopausées

RERP	Canalaire		Lobulaire		Autres		TOTAL	
RE+/RP+	352	(65.8%)	83	(75.5%)	21	(60.0%)	456	(67.1%)
RE+/RP-	95	(17.8%)	23	(20.9%)	8	(22.9%)	126	(18.5%)
RE-/RP+	5	(0.9%)	1	(0.9%)	0	(0.0%)	6	(0.9%)
RE-/RP-	83	(15.5%)	3	(2.7%)	6	(17.1%)	92	(13.5%)
NSP	51		7		1		59	
TOTAL	586		117		36		739	

% : pourcentage des récepteurs hormonaux (dont le statut est connu) parmi les différentes histologies.

Tableau annexe 2 : Distribution des cas en fonction de leur statut histologique et de leur statut en récepteurs hormonaux chez les femmes non ménopausées.

RERP	Canalaire		Lobulaire		Autres		TOTAL	
RE+/RP+	277	(72.1%)	48	(88.9%)	13	(86.7%)	338	(74.6%)
RE+/RP-	27	(7.0%)	3	(5.6%)	2	(13.3%)	32	(7.1%)
RE-/RP+	3	(0.8%)	1	(1.9%)	0	(0.0%)	4	(0.9%)
RE-/RP-	77	(20.1%)	2	(3.7%)	0	(0.0%)	79	(17.4%)
NSP	38		2		0		40	
TOTAL	422		56		15		493	

PARTIE 4 : FACTEURS HORMONAUX ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

Tableau annexe 3: Distribution de la prise de progestatifs seuls en préménopause chez les témoins

Type de progestatif	Effectif	% [#]
Progestérone naturelle	18	17.1%
Progestatif de synthèse	93	88.6%
Derivés de la Progesterone	91	86.7%
Pregnane	36	34.3%
Pregnanes Acétylés	14	13.3%
Ac Chlormadinone	13	12.4%
Cyproterone	1	1.0%
Pregnanes Non Acétylés	24	22.9%
Dydrogesterone	23	21.9%
Medrogestone	1	1.0%
Nor-pregnanes	59	56.2%
Ac Nomegestrol	43	41.0%
Promegestone	18	17.1%
Derivés de la Testostérone	4	3.8%
Ac Norethisterone	1	1.0%
Lynestrenol	3	2.9%
Total des Progestatifs seuls connus	105	100%
Progestatifs seuls inconnus	25	
Total des Progestatifs seuls	130	

[#] pourcentage par rapport aux 105 progestatifs connus

Tableau annexe 4 : Classes de progestatifs seuls et risque de cancer du sein selon la durée de la prise

	Durée < 2 ans				Durée [2-5] ans				Durée ≥ 6 ans				p value
	Cas	Témoins	OR	IC 95%	Cas	Témoins	OR	IC 95%	Cas	Témoins	OR	IC 95%	
Jamais de progestatif seul	1083	1187	1	ref	1083	1187	1	ref	1083	1187	1	ref	
Progestatifs seuls	20	13	1.61	[0.77-3.38]	28	15	2.11	[1.09-4.08]	31	17	2.01	[1.09-3.72]	0.008
Progestatif de synthèse	14	13	1.07	[0.48-2.39]	26	12	1.07	[0.48-2.39]	26	12	2.36	[1.16-4.79]	0.004
<i>Derivé progestérone</i>	14	12	1.14	[0.51-2.59]	27	12	2.57	[1.26-5.24]	23	12	2.14	[1.04-4.40]	0.008
<i>Pregnane</i>	10	5	1.63	[0.53-5.04]	8	6	1.25	[0.42-3.71]	10	5	2.02	[0.67-6.08]	0.209
<i>Nor-Pregnane</i>	9	7	1.50	[0.53-4.24]	18	8	2.83	[1.18-6.80]	13	5	3.25	[1.13-9.39]	0.005

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse a terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC a la date de référence / contraceptif oral / Statut ménopausique / prise de THM

p value : p du test de tendance de la variable de durée continue

Tableau annexe 5 : Risque de cancer du sein et prise de progestatifs seuls selon leur statut histologique

	Statut Histologique						
	Témoins (n=1317)		Canalaire (n=1008)		Lobulaire (n=173)		
	N	N	OR	IC 95%	N	OR	IC 95%
Jamais de progestatif seul	1187	889	1	ref	149	1	ref
Prise récente de prog. seuls	47	64	1.82	[1.22-2.72]	12	1.98	[1.00-3.91]

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse a terme / Durée d'allaitement / Antécédent de maladie bénigne du sein / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / IMC a la date de référence / contraceptif oral / Statut ménopausique / prise de THM

Tableau annexe 6 : Répartition de la prise d'estroprogestatifs parmi les femmes témoins ménopausées de CECILE (dernier THM utilisé)

Estroprogestatif	Effectif	(%#)
E+Progestérone naturelle	60	(26.4%)
E+Derivés de la Progestérone	153	(67.4%)
<i>E+Pregnane</i>	104	(45.8%)
<i>E+Pregnanes Acétylés</i>	43	(18.9%)
<i>E+Ac Medroxyprogesterone</i>	16	(7.0%)
<i>E+Ac Chlormadinone</i>	14	(6.2%)
<i>E+Cypoterone</i>	13	(5.7%)
<i>E+Pregnanes Non Acétylés</i>	61	(26.9%)
<i>E+Dydrogesterone</i>	49	(21.6%)
<i>E+Medrogestone</i>	12	(5.3%)
<i>E+Nor-pregnanes</i>	49	(21.6%)
<i>E+Ac Nomegestrol</i>	24	(10.6%)
<i>E+Promegestone</i>	25	(11.0%)
E+Derivés de la Testostérone	14	(6.2%)
<i>E+Ac Norethisterone</i>	11	(4.8%)
<i>E+Gestodene</i>	3	(1.3%)
E+Progestatif	227	(100.0%)

pourcentage par rapport aux 227 estroprogestatifs

PARTIE 5 : FACTEURS ANTHROPOMETRIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

Tableau annexe 7 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein selon leur statut en récepteurs hormonaux chez les femmes non ménopausées

Variables continues	Cas RE+ (n=372)			Cas RE- (n=83)		
	OR	IC 95%	p de tendance	OR	IC 95%	p de tendance
IMC à 20 ans	0.95	[0.90-1.00]	0.074	0.95	[0.87-1.05]	0.301
IMC actuel	0.95	[0.92-0.98]	0.003	0.97	[0.91-1.03]	0.253
Variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans	0.96	[0.93-1.00]	0.047	0.99	[0.92-1.05]	0.689

Variables continues	Cas RP+ (n=342)			Cas RP- (n=111)		
	OR	IC 95%	p de tendance	OR	IC 95%	p de tendance
IMC à 20 ans	0.96	[0.91-1.01]	0.116	0.93	[0.85-1.01]	0.098
IMC actuel	0.95	[0.92-0.98]	0.003	0.96	[0.91-1.02]	0.173
Variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans	0.96	[0.92-1.00]	0.036	0.99	[0.94-1.05]	0.838

a Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral

Tableau annexe 8 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein selon leur statut histologique chez les femmes non ménopausées

Variables continues	Cas canaux			Cas lobulaires (n=56)		
	OR	IC 95%	p de tendance	OR	IC 95%	p de tendance
IMC à 20 ans	0.95	[0.91-1.00]	0.059	0.90	[0.80-1.02]	0.099
IMC actuel	0.95	[0.92-0.99]	0.004	0.92	[0.85-0.99]	0.037
Variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans	0.97	[0.93-1.00]	0.087	0.95	[0.88-1.03]	0.251

a Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral

Tableau annexe 9 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein stratifiée sur l'IMC à 20 ans chez les femmes non ménopausées

	maigres à 20 ans					non-maigres à 20 ans				
	Cas (n=101)	Témoins (n=93)	OR	IC 95%	p de tendance	Cas (n=385)	Témoins (n=399)	OR	IC 95%	p de tendance
IMC actuel										
<18.5	19	10	2.02	[0.73-5.60]		9	3	2.67	[0.68-10.4]	
[18.5-25[71	72	1	ref		271	240	1	ref	
≥ 25	11	11	1.43	[0.50-4.11]		105	156	0.59	[0.42-0.81]	
variable continue			1.06	[0.96-1.17]	0.246			0.94	[0.90-0.97]	<0.001
p interaction #					0.029					
Variation d'IMC depuis l'âge de 20 ans (kg/m²)										
<1	40	26	1	ref		189	180	1	ref	
1	21	28	0.29	[0.11-0.74]		88	82	1.02	[0.69-1.51]	
2	16	20	0.37	[0.12-1.08]		51	55	0.81	[0.51-1.28]	
≥ 3	24	19	0.87	[0.32-2.36]		57	82	0.68	[0.44-1.05]	
variable continue			1.03	[0.93-1.13]	0.617			0.96	[0.92-0.99]	0.0233
p interaction #					0.250					

a Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse à terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral

p pour le test d'homogénéité entre les strates d'IMC à 20 ans

Tableau annexe 10 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein selon leur statut en récepteurs hormonaux chez les femmes ménopausées

Variables continues	Cas RE+ (n=590)			Cas RE- (n=99)		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
IMC à 20 ans	1.01	[0.97-1.05]	0.767	1.02	[0.94-1.10]	0.697
IMC à 50 ans	1.02	[0.99-1.05]	0.165	1.03	[0.98-1.09]	0.251
IMC actuel	1.01	[0.99-1.03]	0.332	1.01	[0.96-1.05]	0.787
Variation d'IMC entre 20 et 40 ans	0.98	[0.94-1.02]	0.313	0.98	[0.91-1.06]	0.615
Variation d'IMC entre 40 et 50 ans	1.06	[1.01-1.12]	0.010	1.07	[0.98-1.17]	0.112
Variation d'IMC depuis l'âge de 50 ans	1.01	[0.97-1.05]	0.714	0.96	[0.88-1.05]	0.357
Variables continues	Cas RP+ (n=462)			Cas RP- (n=219)		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
IMC à 20 ans	1.01	[0.97-1.05]	0.668	1.01	[0.95-1.07]	0.783
IMC à 50 ans	1.03	[1.00-1.06]	0.042	1.00	[0.96-1.04]	0.972
IMC actuel	1.02	[1.00-1.04]	0.101	0.98	[0.95-1.02]	0.354
Variation d'IMC entre 20 et 40 ans	0.98	[0.94-1.02]	0.414	0.97	[0.92-1.02]	0.253
Variation d'IMC entre 40 et 50 ans	1.09	[1.03-1.15]	0.001	1.02	[0.96-1.09]	0.463
Variation d'IMC depuis l'âge de 50 ans	1.01	[0.97-1.05]	0.577	0.97	[0.92-1.02]	0.272

Odds Ratios ajustés sur Département / Age à la date de référence / Age aux 1ères règles / Parité / Age à la 1ère grossesse a terme / Durée d'allaitement / Antécédent de cancer du sein familial du 1er degré / contraceptif oral / THM actuel

Tableau annexe 11 : Association entre IMC/variations d'IMC et risque de cancer du sein selon leur statut histologique chez les femmes ménopausées

Variables continues	Cas canalaire (n=586)			Cas lobulaire (n=117)		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
IMC à 20 ans	1.01	[0.97-1.05]	0.501	0.98	[0.91-1.05]	0.578
IMC à 50 ans	1.02	[0.99-1.04]	0.235	1.02	[0.97-1.07]	0.461
IMC actuel	1.01	[0.98-1.03]	0.645	1.02	[0.98-1.06]	0.306
Variation d'IMC entre 20 et 40 ans	0.97	[0.94-1.01]	0.161	1.02	[0.96-1.09]	0.513
Variation d'IMC entre 40 et 50 ans	1.06	[1.01-1.11]	0.022	1.03	[0.95-1.12]	0.431
Variation d'IMC depuis l'âge de 50 ans	1.00	[0.96-1.03]	0.812	1.03	[0.96-1.09]	0.446

Annexe 2 : Publications

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France

Emilie Cordina-Duverger^{1,2}, Thérèse Truong^{1,2}, Antoinette Anger^{1,2}, Marie Sanchez^{1,2}, Patrick Arveux³, Pierre Kerbrat⁴, Pascal Guénel^{1,2*}

1 Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), CESP (Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations), Unit 1018, Villejuif, France, 2 University Paris-Sud, UMR5 1018, Villejuif, France, 3 Centre Georges-François Lederc, Breast Cancer Registry of Côte d'Or, Dijon, France, 4 Centre Eugène Marquis, Rennes, France

Abstract

Background: There is extensive epidemiological evidence that menopausal hormone therapy (MHT) increases breast cancer risk, particularly combinations of estrogen and progestagen (EP). We investigated the effects of the specific formulations and types of therapies used by French women. Progestagen constituents, regimen (continuous or sequential treatment by the progestagen), and time interval between onset of menopause and start of MHT were examined.

Methods: We conducted a population-based case-control study in France in 1555 menopausal women (739 cases and 816 controls). Detailed information on MHT use was obtained during in-person interviews. Odds ratios and 95% confidence interval adjusted for breast cancer risk factors were calculated.

Results: We found that breast cancer risk differed by type of progestagen among current users of EP therapies. No increased risk was apparent among EP therapy users treated with natural micronized progesterone. Among users of EP therapy containing a synthetic progestin, the odds ratio was 1.57 (0.99-2.49) for progesterone-derived and 3.35 (1.07-10.4) for testosterone-derived progestagen. Women with continuous regimen were at greater risk than women treated sequentially, but regimen and type of progestagen could not be investigated independently, as almost all EP combinations containing a testosterone-derivative were administered continuously and vice-versa. Tibolone was also associated with an increased risk of breast cancer. Early users of MHT after onset of menopause were at greater risk than users who delayed treatment.

Conclusion: This study confirms differential effects on breast cancer risk of progestagens and regimens specifically used in France. Formulation of EP therapies containing natural progesterone, frequently prescribed in France, was not associated with increased risk of breast cancer but may poorly protect against endometrial cancer.

Citation: Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, et al. (2013) Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France. PLoS ONE 8(11): e78016. doi:10.1371/journal.pone.0078016

Editor: William B. Coleman, University of North Carolina School of Medicine, United States of America

Received: July 29, 2013; **Accepted:** September 13, 2013; **Published:** November 1, 2013

Copyright: © 2013 Cordina-Duverger et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The CECILE study was supported by grants from the French National Institute of Cancer (INCa), Fondation de France, the French Agency for Environmental and Occupational Health Safety (ANSES – ex-AFSSSET), the French National Research Agency (ANR), the League against Cancer (Grand Ouest). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: pascal.guenel@inserm.fr

Introduction

Menopausal hormone therapy (MHT) has been prescribed for more than fifty years to prevent discomfort caused by the menopause. When MHT started to be used, most preparations contained estrogen alone. In the 1970s, it was shown that the use of estrogen-alone therapy was associated with risk of endometrial cancer [1,2]. Progestagens were then added to the preparations to oppose the effects of estrogens and prevent

endometrial cancer [3,4]. In 2002, the Women's Health Initiative (WHI), a randomized clinical trial, reported that the use of combined estrogen-progestagen therapy was associated with an increased incidence of breast cancer [5]. This publication led to a dramatic decrease of EP treatment sales [6-9]. Today, there is considerable epidemiologic evidence that menopausal exposure to exogenous sex steroid hormones plays an important role in the development of breast

cancer in women and combined EP hormonal therapy has been classified as carcinogenic to humans (Group 1) [10].

There is a large variety of MHTs available around the world, with country-specific types of molecules and regimens (continuous supply of progestagen or sequential). It has been shown that users of combined estrogen-progestin MHT have a higher risk of breast cancer than estrogen-only users, that the risk is particularly elevated in current users and that it increases with duration of use [11,12]. Fixed combinations with a continuous supply of progestagen were associated with a greater risk of breast cancer than sequential combinations [13]. Since different progestagens act differently on hormone receptors and have diverse biological effects [14], the question arises on whether different progestagens are associated with risk variations. It has also been reported that a short time interval between onset of menopause and start of MHT may influence breast cancer risk [15–17]. Because MHT prescriptions are strongly dependent on the particular country in which they are made, direct extrapolations of MHT-associated risk between studies conducted in different populations are difficult.

In combined EP therapies used in France, the estrogen component is usually estradiol, but preparations may contain a large variety of progestagens [18,19]. While micronized progesterone has been commonly prescribed in France, it has rarely been used in other countries [13,18]. Chemically derived progestagens in EP therapies are most often progesterone-derivatives [18], while testosterone-derivatives, usually prescribed in Northern European countries such as Denmark, Norway, UK or Germany, has been used more rarely in France [13,18,20]. In addition, tibolone a synthetic hormone licensed in the 1990s, with estrogenic and progestogenic properties, has been prescribed since 2000.

Data on breast cancer risk associated with MHT use in France are based primarily on the E3N prospective cohort study of French female teachers [21]. It was reported in this study that breast cancer risk was increased in current users of EP therapy containing synthetic progestagens, but not in users of EP therapy containing natural micronized progesterone. This finding could not be replicated in independent studies. It has also been hypothesized that breast cancer risk may differ by type of synthetic progestagen (derived from progesterone or from testosterone) but no clear difference between testosterone- and progesterone-derivatives have been reported [13,21,22]. As for tibolone, it was recently suspected to play a role in breast cancer [13,22,23], but results have not been consistent across studies [20,24,25].

In the present study, we aimed at examining breast cancer risk by type of MHT used in France from the data of a large population-based case-control study. We were interested in particular in the type of progestagen, regimen and delay between onset of menopause and start of therapy.

Methods

Ethics statement: The study was approved by the Ethic Committee of Kremlin-Bicêtre, France (Jan 2005) and by the

National Data Protection Agency (Dec 2004). All participants signed informed consent.

The CECILE study is a population-based case-control study in *Côte d'Or* and in *Ille-et-Vilaine*, two French administrative areas (*départements*) located in Eastern and Western part of France, respectively.

Recruitment of cases and controls

The case group included incident cases of in situ or invasive breast cancer diagnosed between April 2005 and March 2007 in women aged 25–75 who resided in one of the two study areas. Patients were recruited in the main cancer hospital in each area (Centre Eugène Marquis in Rennes and Centre Georges-François Leclerc in Dijon), as well as from smaller public and private hospitals that also recruited breast cancer patients. Among the 1553 eligible cases identified during the study period, 163 refused to participate, 151 could not be contacted, and 7 died before the interview, leaving 1232 cases included in the study (participation 79.3%).

Controls were women without a previous history of breast cancer recruited in the general population, and frequency-matched to the cases by 10-year age group and study area. To select the controls, we contacted a random sample of private homes by telephone. Phone numbers were selected from the telephone directory where unlisted numbers had previously been re-created. If a woman was living in the residence reached by telephone, she was invited to participate in the study within predefined quotas by age and socio-economic status (SES). Quotas by age were applied to obtain similar distributions by age among controls and among cases (frequency-matching). Quotas by SES in control women were applied to reflect the distribution by SES of women in the general population in each study area, conditionally to age. Using predefined proportion of controls by SES was used to prevent selection biases that could arise from differential participation rates across SES categories. Among 1731 controls identified by telephone fulfilling eligibility criteria, 260 declined participation for an in-person interview and 154 could not be re-contacted, leaving 1317 women available for the study (participation 76.1%).

Selection of study subjects in the present analysis

Only menopausal women were included in the analysis. Women were considered menopausal if they had had no menstruation for twelve months or more (natural menopause, $n=936$), if they had bilateral oophorectomy (artificial menopause, $n=93$), or if they used MHT before natural cessation of menstruation ($n=352$). Women with unknown menopausal status ($n=199$), because of hysterectomy before cessation of menstruations or unknown date of last menstruation, were considered menopausal if they were 50 years old or more (the median age at menopause in women with natural menopause, $n=174$). Women with unknown menopausal status below 50 years old were excluded from the analysis ($n=25$). In total, the study included 1555 women, 739 cases and 816 controls (table 1).

Table 1. Distribution of cases and controls in menopausal women according to selected characteristics and risk factors for breast cancer.

	Cases		Controls		OR ^a	95% CI
	(n=739)		(n=816)			
	N	%	N	%		
Study area (Département)						
Côte d'Or	235	31.8	285	34.9		
Ille et Vilaine	504	68.2	531	65.1		
Age (years)						
35-44	1	0.1	2	0.2		
45-54	121	16.4	142	17.4		
55-64	347	47.0	356	43.6		
65-74	270	36.5	316	38.7		
Personal history of benign breast disease						
no	428	57.9	549	67.4	1	ref
yes	311	42.1	266	32.6	1.45	[1.16-1.80]
Family history of breast cancer in first degree relatives						
no	604	81.7	716	87.7	1	ref
yes	135	18.3	100	12.3	1.56	[1.17-2.09]
Height at 20 years old (cm)						
≤ 155	126	17.2	138	17.2	1	ref
]155-160]	221	30.2	249	31.1	0.98	[0.71-1.34]
]160-170]	332	45.4	372	46.4	1.06	[0.78-1.43]
>170	53	7.2	42	5.2	1.47	[0.89-2.41]
Body Mass Index (kg/m ²)						
<18,5	16	2.2	21	2.6	0.74	[0.37-1.48]
18.5-25	371	50.5	411	50.4	1	ref
25-30	226	30.7	241	29.6	1.06	[0.84-1.36]
>30	122	16.6	142	17.4	1.04	[0.77-1.40]
Age at menarche (years)						
≤ 11	131	18.0	122	15.1	1	ref
12	179	24.7	172	21.3	1.03	[0.73-1.44]
13	155	21.3	174	21.6	0.86	[0.61-1.21]
14	143	19.7	165	20.5	0.84	[0.58-1.20]
≥ 15	118	16.3	173	21.5	0.69	[0.48-0.99]
Parity						
Nulliparous	79	10.7	50	6.1	1	ref
1 FTP	109	14.7	113	13.8	0.49	[0.29-0.81]
2 FTP	279	37.8	270	33.1	0.59	[0.37-0.92]
3 FTP	183	24.8	245	30.0	0.46	[0.29-0.73]
≥ 4 FTP	89	12.0	138	16.9	0.43	[0.26-0.71]
Age at first full-term pregnancy (among parous women)						
<22 yrs	185	28.0	253	33.0	1	ref
22-24 yrs	196	29.7	252	32.9	1.01	[0.77-1.34]
25-27 yrs	141	21.4	167	21.8	1.06	[0.78-1.45]
>27 yrs	138	20.9	94	12.3	1.84	[1.29-2.63]
Breast-feeding (among parous women)						
never	349	53.5	400	52.3	1	ref
<26 weeks	224	34.4	261	34.1	1.02	[0.80-1.31]
26-52 weeks	54	8.3	67	8.8	1.06	[0.71-1.59]
>52 weeks	25	3.8	37	4.8	0.97	[0.55-1.71]
Oral contraceptive use						
never	344	46.5	336	41.2	1	ref
ever	395	53.5	479	58.8	0.81	[0.64-1.03]
Age at menopause (natural menopause or due to ovariectomy)						
<48	105	22.7	115	22.9	1	ref

Table 1 (continued).

	Cases (n=739)		Controls (n=816)		OR ^a	95% CI
	N	%	N	%		
48-50	136	29.4	157	31.2	0.92	[0.63-1.35]
51-53	133	28.8	126	25.0	1.07	[0.72-1.58]
≥ 54	88	19.0	105	20.9	0.96	[0.65-1.43]

a. Odds Ratios adjusted for age, study area and all other variables in the table

doi: 10.1371/journal.pone.0078016.t001

Data Collection

Data pertaining to each study subject were obtained from a structured questionnaire during in-person interviews conducted by trained interviewers. We elicited information on sociodemographic characteristics, history of previous diseases, family history of cancer, menstruations, oral contraceptives, infertility, reproductive history, residential and occupational history, lifetime consumption of alcohol and tobacco, recreational activities, and dietary habits. A blood sample was collected for each case and control to collect DNA and serum samples. For each MHT, we obtained information on name, dates of start and end of use. To help women remember drug names during the interview, they were given a list of fifty MHTs commonly prescribed in France.

Information on in situ or invasive tumor type, histology (ductal, lobular, other), estrogen (ER) and progesterone receptor (PR) status was obtained from the pathology report.

We classified women according to the time since last use of MHT. Current users were women treated by MHT at reference date (date of diagnosis for the cases and date of interview for the controls) or who stopped treatment less than one year before reference date.

MHTs were classified in estrogen-only therapy, EP therapy, and tibolone. EP therapy was subdivided in 3 subtypes according to the progestagen constituent: natural micronized progesterone, progesterone-derivatives, and testosterone-derivatives.

We also determined the time interval between age at onset of menopause and age at first use of MHT. For women who used MHT before cessation of menstruations, the time interval was set to zero. Menopausal women with unknown age at menopause and/or unknown age at first use of MHT (17 cases and 10 controls) were excluded from these analyses.

Statistical analysis

The odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals were estimated using unconditional logistic regression models. Polytomous logistic regression was also used in the analyses where the case group was subdivided according to histological type (ductal, lobular) and according to the estrogen and progesterone receptor status.

All analyses were adjusted for age (5-year groups) and study area. We also adjusted for the following breast cancer risk factors: age at menarche (≤ 11 , 12, 13, 14, ≥ 15 years), parity (0, 1, 2, 3, ≥ 4), age at first full-term pregnancy (<22 , 22-24,

25-27, ≥ 28 years), duration of breast-feeding (0, <26 , 26-52, >52 weeks), oral contraceptive use (ever/never), personal history of benign breast disease (yes/no), family history of breast cancer (yes/no) and body mass index (BMI) (<18.5 , $[18.5-25]$ [$25-30$], ≥ 30 kg/m²).

All analyses were conducted using SAS computer software (version 9.2, Cary, North Carolina).

Results

The distribution of the 739 cases and 816 controls by socio-demographic characteristics and selected breast cancer risk factors are shown in table 1. Due to frequency-matching, distributions by study area and age were similar in the two groups. Breast cancer risk increased in women with a history of benign breast disease and a family history of breast cancer in first-degree relatives. Increased risk was also seen in women with early age at menarche, low parity, late age at first full-term pregnancy. Cases and controls did not differ with respect to height, body mass index, alcohol or tobacco consumption, duration of breast-feeding and age at menopause.

Odds ratios for breast cancer by type and duration of MHT use are shown in table 2 for past and current users separately. Among current users, the odds ratio was 1.19 (0.69-2.04) for estrogen-only and 1.33 (0.92-1.92) for EP therapy users. The odds ratio increased to 1.55 (1.02-2.36) in current users of EP combinations treated for 4 or more years. Current use of tibolone was also associated with elevated odds ratios that did not reach statistical significance, and that increased with duration of use (p trend=0.07). Women who used MHT in the past were not at increased risk of breast cancer as compared to never users. Only current MHT users will be considered in subsequent analyses.

Table 3 shows odds ratios by type of progestagen in combined EP therapy among current MHT users. The odds ratio for EP therapy containing natural micronized progesterone was below unity. It increased to 1.72 [1.11-2.65] for EP therapy containing synthetic progestagens, and a dose-response trend with duration of use was observed ($p < 0.01$). Odds ratios for EP combinations containing testosterone-derivatives (3.35 [1.07-10.4]) were somewhat higher than for EP combinations with progesterone-derivatives (1.57 [0.99-2.49]). When using progesterone-derivatives users as baseline, the odds ratio for testosterone-derivative users was 1.81 [0.50-6.49] (not shown). The odds ratios associated with continuous and sequential

Table 2. Odds ratios for breast cancer by type of menopausal hormone therapy and duration of use in current and past users.

Duration of MHT use	Current users				Past users			
	Cases	Controls	OR ^a	95% CI	Cases	Controls	OR ^a	95% CI
Never	311	357	1	ref	311	357	1	ref
Estrogen-only therapy								
Any duration	34	31	1.19	[0.69-2.04]	72	93	0.83	[0.57-1.21]
< 4 years	14	10	1.58	[0.67-3.75]	26	32	0.90	[0.51-1.59]
≥ 4 years	20	20	1.01	[0.51-2.02]	39	53	0.77	[0.48-1.24]
Combined EP therapy								
Any duration	92	82	1.33	[0.92-1.92]	133	171	0.78	[0.57-1.05]
< 4 years	17	26	0.86	[0.43-1.73]	25	38	0.65	[0.37-1.14]
≥ 4 years	73	56	1.55	[1.02-2.36]	101	129	0.80	[0.57-1.12]
Tibolone								
Any duration	17	8	2.42	[0.96-6.10]	10	15	0.55	[0.22-1.36]
< 4 years	7	5	2.04	[0.59-7.07]	5	11	0.46	[0.15-1.42]
≥ 4 years	10	3	3.09	[0.79-12.0]	4	4	0.66	[0.13-3.26]

a. Odds Ratios adjusted for Study area / Age at reference date / Age at menarche / Parity / Age at first full-term pregnancy / Breast feeding / History of benign breast disease / Family history of breast cancer in first-degree relatives / BMI / Oral contraceptive use

doi: 10.1371/journal.pone.0078016.t002

Table 3. Odds ratios for breast cancer among current users of combined MHT by type of treatment and duration of use.

	Any duration				Duration < 4 years				Duration ≥ 4 years			
	Cases	Controls	OR ^a	95% CI	Cases	Controls	OR ^a	95% CI	Cases	Controls	OR ^a	95% CI
Never MHT use	311	357	1	ref	311	357	1	ref	311	357	1	ref
Estrogen + natural progesterone	25	34	0.80	[0.44-1.43]	10	17	0.69	[0.29-1.68]	14	17	0.79	[0.37-1.71]
Estrogen + synthetic progestagen	67	48	1.72	[1.11-2.65]	11	14	1.17	[0.48-2.86]	55	34	2.07	[1.26-3.39]
By type of synthetic progestagen												
Estrogen + Progesterone Der.	55	43	1.57	[0.99-2.49]	10	13	1.02	[0.40-2.58]	45	30	1.92	[1.13-3.27]
Estrogen + Testosterone Der.	11	5	3.35	[1.07-10.4]	4	4	1.64	[0.38-7.15]	7	1	9.47	[1.09-82.6]
By regimen												
Continuous	9	5	2.52	[0.77-8.32]	3	2	2.41	[0.36-16.1]	6	3	2.70	[0.60-12.2]
Sequential	56	40	1.75	[1.09-2.79]	11	10	1.40	[0.54-3.65]	45	30	2.00	[1.18-3.41]

a. Odds Ratios adjusted for Study area / Age at reference date / Age at menarche / Parity / Age at first full-term pregnancy / Breast feeding / History of benign Breast disease / Family history of breast cancer in first-degree relatives / BMI / Oral contraceptive use

doi: 10.1371/journal.pone.0078016.t003

regimens were 2.52 [0.77-8.32] and 1.75 [1.09-2.79], respectively. Out of 9 cases and 5 controls with continuous regimen, 8 cases and 4 controls used an EP combination containing a testosterone-derivative, making impossible the study of the specific effect of the progestagen and the regimen.

Elevated odds ratios for EP therapy with synthetic progestagen and for tibolone were observed for ER-positive and for PR-positive tumors. Odds ratios were slightly smaller for ER and PR-negative cancers or did not reach statistical significance, but they are based on small numbers. Elevated odds ratios were observed for the two main histological types of breast cancer, with odds ratio of 5.87 for lobular carcinoma among tibolone users (table 4).

Table 5 shows odds ratios by time interval between onset of menopause and first use of hormone therapy using never MHT users as baseline. 73% of current MHT users started treatment

within the first year of onset of menopause, and had higher odds ratios than late MHT users who delayed treatment beyond one year. The odds ratio of early versus late users of EP therapy used as baseline was 2.96 [0.86-10.1] (not shown), and was not changed after adjustment for duration of use.

Discussion

Our findings suggest that the type of progestagen in combined EP therapies used in France may modify the risk of breast cancer, and that tibolone, a molecule used as an alternative to EP therapy, increases risk. In addition, we found that women who start MHT early after onset of menopause were at increased risk as compared to women who delay treatment beyond one or more year. We also found that EP

Table 4. Odds ratios for breast cancer among current users of menopausal hormone therapy by hormonal receptor status and histology.

	Estrogen Receptor Status						
	Controls		ER positive cases				ER negative cases
	(n=816)		(n=590)				(n=99)
	N		N	OR ^a	95% CI		N OR ^a 95% CI
Never MHT use	357		242	1	ref	51	1 ref
Estrogen-only therapy	31		29	1.34	[0.76-2.37]	2	0.35 [0.07-1.54]
Combined EP therapy	82		70	1.36	[0.92-2.02]	15	0.97 [0.49-1.91]
Estrogen+Natural progesterone	34		19	0.81	[0.43-1.54]	2	0.25 [0.05-1.17]
Estrogen+Synthetic progestagen	48		51	1.79	[1.12-2.86]	13	1.48 [0.71-3.10]
Tibolone	8		13	2.57	[0.97-6.83]	1	0.83 [0.09-7.86]
	Progesterone Receptor Status						
	Controls		PR positive cases				PR negative cases
	(n=816)		(n=462)				(n=219)
	N		N	OR ^a	95% CI		N OR ^a 95% CI
Never MHT use	357		189	1	ref	102	1 ref
Estrogen-only therapy	31		25	1.52	[0.84-2.76]	7	0.65 [0.27-1.57]
Combined EP therapy	82		54	1.35	[0.89-2.06]	30	1.17 [0.70-1.97]
Estrogen+Natural progesterone	34		16	0.86	[0.44-1.70]	4	0.33 [0.11-1.01]
Estrogen+Synthetic progestagen	48		38	1.74	[1.05-2.88]	26	1.74 [0.98-3.10]
Tibolone	8		10	2.80	[0.99-7.89]	4	1.51 [0.40-5.73]
	Histology						
	Controls		Ductal				Lobular
	(n=816)		(n=586)				(n=125)
	N		N	OR ^a	95% CI		N OR ^a 95% CI
Never MHT use	357		239	1	ref	54	1 ref
Estrogen-only therapy	31		26	1.13	[0.63-2.01]	7	1.78 [0.70-4.54]
Combined EP therapy	82		75	1.34	[0.91-1.98]	13	1.56 [0.76-3.22]
Estrogen+Natural progesterone	34		23	0.91	[0.50-1.67]	2	0.41 [0.09-1.87]
Estrogen+Synthetic progestagen	48		52	1.68	[1.05-2.67]	11	2.48 [1.12-5.52]
Tibolone	8		11	1.93	[0.71-5.22]	6	5.87 [1.66-20.7]

a. Odds Ratios adjusted for Study area/ Age at reference date/ Age at menarche / Parity / Age at first full-term pregnancy / Breast feeding / History of benign Breast disease / Family history of breast cancer in first-degree relatives / BMI / Oral contraceptive use

doi: 10.1371/journal.pone.0078016.t004

Table 5. Odds ratios for breast cancer among current users of menopausal hormone therapy by time interval between start of menopause and start of MHT use^a.

	MHT started before or within one year after start of menopause				MHT started more than one year after start of menopause			
	Cases	Controls	OR ^b	95% CI	Cases	Controls	OR ^b	95% CI
Never MHT use	311	357	1	ref	311	357	1	ref
Estrogen-only therapy	8	14	0.59	[0.22-1.58]	5	2	3.40	[0.60-19.3]
Combined EP therapy	52	38	1.65	[1.02-2.69]	14	16	1.05	[0.47-2.34]
Estrogen+Natural progesterone	10	15	0.74	[0.31-1.78]	5	8	0.72	[0.22-2.39]
Estrogen+Synthetic progestagen	42	23	2.32	[1.30-4.12]	9	8	1.43	[0.50-4.09]
Tibolone	4	2	2.09	[0.32-13.5]	6	-	-	-

a. Analyses restricted to current users of MHT who used only one type of MHT

b. Odds Ratios adjusted for study area/ Age at reference date/ Age at menarche / Parity / Age at first full-term pregnancy / Breast feeding / History of benign breast disease / Family history of breast cancer in first degree relatives / BMI / Oral contraceptive use.

doi: 10.1371/journal.pone.0078016.t005

combinations were more strongly associated with ER positive than with ER negative tumors.

We found no significantly increased risk of breast cancer in estrogen-only therapy users, a result in line with large

observational cohort studies that reported small increased risks with hazard ratios in the range of 1.3-1.4 [13,22]. Contrasting with these findings, the WHI clinical trial reported that hysterectomized women treated with estrogens alone were at decreased risk of breast cancer [26]. These discrepancies between observational studies and clinical trials may be accounted for by different characteristics of the study populations [26,27].

While estradiol is virtually the sole estrogenic component of combined EP therapy in France [21], a large variety of progestogenic components has been used. Natural micronized progesterone is commonly used in France in EP combinations [18,21]. In our study, 25% of EP therapy users were treated with a combination of EP containing micronized progesterone, close to the proportion of 24% among French women of the E3N cohort study [13]. We found no indication of an increased risk of breast cancer in EP therapy users of micronized progesterone, a result in line with the finding of the E3N cohort [19,21]. Because micronized progesterone was rarely prescribed in countries other than France [13,18], the finding of the present study is the sole confirmation to date. This result however needs careful interpretation. First, the number of current users may have been too small in these studies to detect small increases in risk. Moreover, natural micronized progesterone might not oppose efficiently the estrogenic constituent of EP combinations, at least at the doses commonly used, and may thus provide poor protection against endometrial cancer. An increased risk of endometrial cancer in users of combined therapy containing natural progesterone was actually reported in the E3N-EPIC study [28]. Prescription of EP therapy containing natural micronized progesterone should thus be made with informed judgment in menopausal women.

Combined EP therapies that do not contain micronized progesterone were used by 42% of current MHT users in our study. Among these, the progestogenic constituent was a progesterone-derivative (90%) or a testosterone-derivative (10%). By contrast, testosterone-derivatives are more commonly used in Northern European countries [13,18,20]. In the present study, the odds ratio for breast cancer was greater for testosterone- (OR 2.7) than for progesterone- (OR 1.6) derivatives, although the difference did not reach statistical significance. It has been suggested that testosterone derivatives may be associated with a greater risk than EP combinations with progesterone derived progestagen due to indirect effects of testosterone derivatives stimulating breast cancer cells in synergy with estrogens or increasing estrogen bioavailability [29]. However, it has also been suggested that the higher risk might reflect a dose-response relationship rather than a real difference in progestogenic effect between progestagens [13,24]. In our study, the testosterone-derived progestagen was almost always administered continuously, a regimen that can provide 2 to 3 higher monthly dose of progestagen than a sequential regimen [13,30]. By contrast, the sequential regimen was usual in women treated with EP combinations containing a progesterone-derivative. It cannot be determined from our data if the difference in risk between progesterone and testosterone-derived progestagens is related

to the type of progestagen itself or to the dose at which it is administered.

Tibolone is a synthetic steroid hormone prescribed to menopausal women, as an alternative to classical MHT. Large epidemiologic studies reported that tibolone use was associated with an increased breast cancer risk [13,22,23,31], although smaller studies did not find an association [20,24,25]. In our study, we reported an elevated although non-significant increased risk of breast cancer among current users of tibolone based on a limited number of treated women. The increased risk of breast cancer associated with use of tibolone should be further scrutinized.

Stratification of breast cancer patients by receptor status (ER and PR) indicated that EP combinations was slightly stronger with ER and PR-positive than with ER and PR-negative tumors. EP combination containing synthetic progestagens was also more strongly associated with lobular than with ductal carcinoma. These results are consistent with the literature [32-34]. Interestingly, use of tibolone was also strongly associated with ER-positive and PR-positive tumors, and with lobular carcinomas.

Several cohort studies have reported that the time interval between onset of the menopause and start of MHT treatment may influence breast cancer risk in menopausal women, with shorter treatment-free time interval being associated with higher risk [15-17]. In the present study, women who started using MHT within one year after onset of the menopause were at higher risk than women who delayed treatment beyond one year. The increased risk of breast cancer among early users of MHT hypothesized to be related to delayed lobular involution of the breast, a physiological age-related phenomenon increasing at menopause in untreated women that has been associated with a decreased risk of breast cancer [35]. Thus, delayed prescription of MHT in women starting menopause may help to decrease breast cancer risk.

Study strengths and limits

In this population-based study, we sought to include all incident cases diagnosed in the study populations during the study period. Cases were identified from active real-time search in the main cancer hospital of each area, and from smaller public and private hospitals, with a high participation rate. The number of eligible cases identified was close to the expected number based on age-specific incidence rates for France [36]. Controls were selected to reflect the distribution by socioeconomic status of the source populations. Differential participation rates between cases and controls across SES categories that could have distorted the association between MHT and cancer are therefore very unlikely. As in any case-control study, recall bias could not be excluded, but it was reduced in our study by the use of standardized questionnaires by trained interviewers, similar interview conditions for cases and controls, and the use of a validated questionnaire for eliciting information on MHT use. Our study was of relatively large size, and the statistical power was sufficient to detect an odds ratio of 1.38 for a prevalence of exposure among controls of 20% (the proportion of synthetic EP treatment users in the

control group). However, the statistical power may have been limited in some stratified analyses.

Conclusion

One important finding is the absence of increased breast cancer risk in women using EP treatment containing natural progesterone, a formulation which is used by a large number of MHT treated women in France. However this type of treatment may not protect against endometrial cancer. We also suggested differences in breast cancer risk according to the type of synthetic progestagen in the EP treatment, with indications of higher risks associated with testosterone

derivatives that may be related to the dose rather than to the type of progestagen itself. Our results also indicate that early users of MHT after start of menopause may further increase their risk of breast cancer. Pooled analyses of several studies conducted in France may help to further scrutinize the associations between type of MHT and breast cancer.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: PA PK PG. Performed the experiments: ECD AA MS. Analyzed the data: ECD TT. Wrote the manuscript: ECD PG.

References

- Ziel HK, Finkle WD (1975) Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 293: 1167-1170. doi:10.1056/NEJM197512042932303. PubMed: 171569.
- Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Hermann WL (1975) Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 293: 1164-1167. doi:10.1056/NEJM197512042932302. PubMed: 1186789.
- Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder TA, King RJ (1981) Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 305: 1599-1605. doi:10.1056/NEJM198112313052701. PubMed: 7312007.
- Thom MH, White PJ, Williams RM, Sturdee DW, Paterson ME et al. (1979) Prevention and treatment of endometrial disease in climacteric women receiving oestrogen therapy. *Lancet* 2: 455-457. PubMed: 89511.
- Writing group for the WHI (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the WHI randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333.
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS (2004) National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 291: 47-53. doi:10.1001/jama.291.1.47. PubMed: 14709575.
- von Euler-Chelpin M (2010) Breast cancer incidence and use of hormone therapy in Denmark 1978-2007. *Cancer Causes Control*.
- Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB, Poncet F, Grosclaude P et al. (2011) Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol* 22: 329-334. doi:10.1093/annonc/mdq396. PubMed: 20682549.
- Fournier A, Kernaeguen C, Panjo H, Clavel-Chapelon F, Ringa V (2011) Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts. *Menopause* 18: 219-223. PubMed: 21052030.
- IARC (2012) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A Review of Human Carcinogens: Pharmaceuticals, Combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monogr, Volume 100.
- Collaborative group on hormonal factors in Breast C (1997) Breast cancer and hormonal contraceptive: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 350: 1047-1059.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC (2000) Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 92: 328-332. doi:10.1093/jnci/92.4.328. PubMed: 10675382.
- Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V et al. (2011) Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Impact of different treatments. The European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 128: 144-156. doi:10.1002/ijc.25314. PubMed: 20232395.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR et al. (2008) Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 61: 171-180. doi:10.1016/j.maturitas.2008.11.013. PubMed: 19434889.
- Beral V, Reeves G, Bull D, Green J (2011) Breast Cancer Risk in Relation to the Interval Between Menopause and Starting Hormone Therapy. *J Natl Cancer Inst* 103: 296-305. doi:10.1093/jnci/djq527. PubMed: 21278356.
- Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F (2009) Estrogen-Progestagen Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer: Does Delay From Menopause Onset to Treatment Initiation Influence Risks? *J Clin Oncol* 27: 5138-5143. doi:10.1200/JCO.2008.21.6432. PubMed: 19752341.
- Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Pettinger M et al. (2008) Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 167: 1207-1216. doi:10.1093/aje/kwn044. PubMed: 18372396.
- Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F (2005) Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 96: 95-108. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.02.014. PubMed: 15908197.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F (2008) Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 107: 103-111. PubMed: 17333341.
- Dinger JC, Heinemann LA, Möhner S, Thaid M, Assmann A (2006) Breast cancer risk associated with different HRT formulations: a register-based case-control study. *BMC Womens Health* 6: 13. doi:10.1186/1472-6874-6-13. PubMed: 16965641.
- Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F (2005) Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 114: 448-454. doi:10.1002/ijc.20710. PubMed: 15551359.
- Beral V, Million Women Study C (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419-427. doi:10.1016/S0140-6736(03)14065-2. PubMed: 12927427.
- Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI (2010) A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer* 126: 483-489. doi:10.1002/ijc.24738. PubMed: 19588504.
- Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N et al. (2008) Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 123: 933-941. doi:10.1002/ijc.23655. PubMed: 18506692.
- Opatmy L, DelfAniello S, Assouline S, Suissa S (2008) Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 115: 169-175. PubMed: 18081598.
- Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kulier LH, Manson JE et al. (2012) Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 13: 476-486. doi:10.1016/S1470-2045(12)70075-X. PubMed: 22401913.
- Kuhl H (2005) Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 51: 83-97. doi:10.1016/j.maturitas.2005.02.018. PubMed: 15883113.
- Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R et al. (2010) Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 172: 1394-1403. doi:10.1093/aje/kwq300. PubMed: 20961969.
- Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Peris C (2005) Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97: 441-450. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.08.015. PubMed: 16249080.

30. Lee SA, Ross RK, Pike MC (2005) An overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. *Br J Cancer* 92: 2049-2058. doi:10.1038/sj.bjc.6602617. PubMed: 15900297.
31. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, Andersen ZJ, Keiding N et al. (2004) Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 109: 721-727. doi:10.1002/ijc.20016. PubMed: 14999781.
32. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT et al. (2003) Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 289: 3254-3263. doi:10.1001/jama.289.24.3254. PubMed: 12824206.
33. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F et al. (2008) Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 1260-1268. doi:10.1200/JCO.2007.13.4338. PubMed: 18323549.
34. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D et al. (2006) Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol* 7: 910-918. doi:10.1016/S1470-2045(06)70911-1. PubMed: 17081916.
35. Milanese TR, Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Vierkant RA et al. (2006) Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98: 1600-1607. doi:10.1093/jnci/dkj439. PubMed: 17105983.
36. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 56: 159-175. doi:10.1016/j.respe.2008.03.117. PubMed: 18547762.

Weight and weight changes throughout life and post-menopausal breast cancer risk: a case-control study in France

Emilie Cordina-Duverger^{1,2}, Thérèse Truong^{1,2}, Antoinette Anger^{1,2}, Marie Sanchez^{1,2}, Patrick Arveux³, Pierre Kerbrat⁴, Pascal Guénel^{1,2}

Soumis à BMC Cancer le 8 octobre 2014

Affiliations

¹ Inserm, CESP Center for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Environmental Epidemiology of Cancer, 16, avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, France

² University Paris-Sud, UMRS 1018, Villejuif, France

³ Centre Georges-François Leclerc, Côte d'Or Breast Cancer Registry, 21000 Dijon, France

⁴ Centre Eugène Marquis, Avenue de la Bataille Flandres-Dunkerque, 35000 Rennes, France

Corresponding author:

Pascal Guénel, MD, PhD, Inserm, CESP Center for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Environmental Epidemiology of Cancer, 16, avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, France

Abstract

Background: Overweight and weight gain throughout adult life have been associated with increased risk of breast cancer after the menopause, but the role of timing of weight gain and of body weight at a young age in post-menopausal breast cancer should be clarified.

Methods: We conducted a population-based case-control study in France in post-menopausal women including 739 cases and 815 population controls. Height, weight at age 20, 40 and 50 as well as weight one year before diagnosis were obtained during in-person interviews.

Results: We found that BMI gain between ages 40-50, but not BMI one year before diagnosis, was associated with increased risk of breast cancer in postmenopausal women (OR per 5 kg/m² BMI increase 1.30, 95% ci 1.04-1.62). This association was stronger among leaner women in early adulthood (BMI at age 20 <18.5 kg/m²) than among normal weight women. The effect of weight gain on breast cancer incidence was also stronger among older post-menopausal women (≥ 65 years) and among those who did not use post-menopausal hormone treatment.

Conclusions: These findings point to the importance of controlling for weight gain in middle aged-women, and confirm a possible role of low body weight in adolescence or young adulthood in breast cancer risk after menopause that should be further scrutinized.

Background

With over 1.5 million new cases each year across the world, breast cancer is the first cause of malignancy among women. Despite a recent decrease attributed to the reduction of menopausal hormone therapy, incidence rates of post-menopausal breast cancer in wealthy countries has grown steadily over the last decades. Rising incidence rates are also observed in emerging countries as high calorie intake and sedentary life become more common, pointing to the role of overweight and lack of physical activity as major modifiable causes of breast cancer among post-menopausal women.

The relationship between adiposity and breast cancer is complex and varies during lifetime. Before the menopause, adiposity reduces the risk of breast cancer. This inverse association is attributed to decreased number of ovulations and alteration of circulating hormone levels in overweight women, or to other mechanisms [1]. After the menopause, the increased risk of breast cancer in overweight and obese women is related to estradiol production in adipose tissue, resulting in increased levels of estrogens [2-5]. Epidemiological studies, however, have reported only modest [6, 7] or no association [8, 9] between Body Mass Index (BMI) and breast cancer after the menopause, probably because the beneficial effect of premenopausal adiposity on cancer risk may partly counterbalance the adverse effect of overweight in post-menopausal women[10] .

Investigating weight changes during lifetime, particularly in the period around the menopause when the association of BMI with breast cancer switches from negative to positive, is thus important to improve our understanding of the relationship between adiposity and breast cancer. However, some studies in post-menopausal women have only measured weight gain over long periods, usually from early adulthood to the time of cancer diagnosis, making difficult to evaluate how weight changes in specific periods of life may affect breast cancer risk [11-15]

It has also been suggested that weight during adolescence or in early adulthood may affect the association between weight gain and post-menopausal breast cancer [11, 16].

In order to further clarify the relationship between weight and weight changes during lifetime and breast cancer risk in postmenopausal women, we examined the data of a large population-based case-control study in France using comprehensive data on weight history. We examined the role of weight changes around the menopause and of weight assessed in early adulthood on post-menopausal breast cancer risk.

Methods

The CECILE study is a population-based case-control study in Côte d'Or and Ille-et-Vilaine, two French administrative areas (départements) located in Eastern and Western part of France, respectively.

Recruitment of cases and controls

The case group included incident cases of in situ or invasive breast cancer diagnosed between April 2005 and March 2007 in women aged 25-75 who resided in one of the two study areas. Patients were recruited in the main cancer hospital in each area (Centre Eugène Marquis in Rennes and Centre Georges-François Leclerc in Dijon), as well as from smaller public and private hospitals that also recruited breast cancer patients. Among the 1553 eligible cases identified during the study period, 163 refused to participate, 151 could not be contacted, and 7 died before the interview, leaving 1232 cases included in the study sample (participation 79.3%).

Controls were women without a previous history of breast cancer recruited in the general population, and frequency-matched to the cases by 10-year age group and study area, selected using incidence density sampling of the population base. The selection of controls was conducted with the help of a polling institute. Private homes in the participating areas were contacted by phone, using a random selection of phone numbers from the telephone directory where unlisted numbers had previously been re-created. If a woman was living in the residence reached by telephone, she was invited to participate in the study within predefined quotas by age and socio-economic status (Cuzick et al.). Quotas by age were applied to obtain the same distribution by age in the control group as in the case group (age frequency-matching). Quotas by SES were applied to obtain a control group representative of the female population base with regard to SES (conditionally to age), and were used to prevent selection biases that may arise from differential participation rates across SES categories. Thus, SES should not be seen as a criterion for matching cases and controls. Among 1731 controls identified by telephone fulfilling eligibility criteria, 260 declined participation and 154 could not be re-contacted for an in-person interview, leaving 1317 women available for the study (participation 76.1%).

The study was approved by the Ethic Committee (Jan 2005) and by the National Data Protection Agency (Dec 2004). All participants signed informed consent.

Selection of study subjects

Only menopausal women were included in the analysis. Women were considered menopausal if they had not menstruated for twelve or more months (natural menopause, n=936), if they had had bilateral oophorectomy (artificial menopause, n=93), or if they had used MHT (Menopausal Hormone Therapy) before natural cessation of menstruation (n=352). Women with unknown menopausal status (n=199), because of hysterectomy before cessation of menstruations or unknown date of last menstruation, were considered menopausal if they were 50 years old or more, the median age at menopause in women with natural menopause (n=174). Women with unknown menopausal status below 50 years old were excluded from the analysis (n=25). One woman reporting aberrant low weight was excluded from the analysis. In total, the analysis included 1554 women (739 cases and 815 controls).

Data Collection

Data pertaining to each study subject were obtained from a structured questionnaire during in-person interviews conducted by trained interviewers. We defined a reference date for each study subject, which was the date of diagnosis for the cases and the date of selection by telephone for the controls. Only events that occurred before that date were obtained during the interview and considered in the analysis. We elicited information on socio-demographic characteristics, history of previous diseases, family history of cancer, history of menstruations, use of oral contraceptives, infertility, reproductive history, residential and occupational history, lifetime consumption of alcohol and tobacco, recreational activities, and dietary habits.

Women were invited to report their height at the age of 20 years, and to report their usual weight one year before reference date (hereinafter referred to as current weight) to avoid reporting weight loss that might be due to cancer development. We also elicited information on weight at the ages of 20, 40 and 50 years.

Statistical analysis

Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using unconditional logistic regression models adjusting for age (5-yrs age group) and for study area.

Current BMI and BMI at ages 20, 40 and 50 were calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2) and categorized according to the WHO classification (<18.5 ; $18.5\text{--}25$; $25\text{--}30$; ≥ 30 kg/m^2). We also calculated BMI changes between ages 20-40, 40-50, and 50-current.

Analyses of the association between breast cancer and BMI at different periods of life and BMI changes were conducted among all post-menopausal women. Stratified analyses were also conducted by BMI at age 20 years (BMI at age 20 <18.5 kg/m^2 and BMI at age 20 ≥ 18.5 kg/m^2); by age (<65 , ≥ 65 years old); and by use of menopausal hormone therapy (current, past/never). p-values of the interaction between BMI and stratification variables were calculated by comparing models with and without an interaction term.

In all analyses, we adjusted for age (5-year groups), study area (Côte d'Or, Ille-et-Vilaine), age at menarche (≤ 11 , 12, 13, 14, ≥ 15 years), parity (0, 1, 2, 3, ≥ 4), age at first full-term pregnancy (<22 , 22-24, 25-27, ≥ 28 years), duration of breast-feeding (0, <26 , 26-52, >52 weeks), oral contraceptive use (ever, never), family history of breast cancer (yes, no), and MHT use (current, never or past use).

All analyses were conducted using SAS computer software (version 9.3, Cary, North Carolina).

Results

The distribution of cases and controls by socio-demographic characteristics and selected breast cancer risk factors are shown in table 1. Due to frequency matching, distributions by study area and age were similar in the two groups. Breast cancer risk was associated with family history of breast cancer in first-degree relatives, early age at menarche, low parity, late age at first full-term pregnancy

and current use of MHT. Cases and controls did not differ with respect to duration of breast-feeding and age at menopause.

Table 2 shows mean values of certain characteristics of the population controls by strata of current BMI. It can be seen that current BMI was positively associated with both BMI age 20 and weight gain since age 20, indicating that both weight at a young age and weight gain over the lifetime are important determinants of obesity in post-menopausal women. Table 2 also shows that BMI in post-menopausal women is associated with higher parity, younger age at first full-term pregnancy, smaller frequency of MHT use, less physical activity, and lower education.

BMI at ages 20, 40 and 50, and current BMI were not associated with breast cancer incidence (table 3). BMI gain between 40 and 50 years of age was associated with increased risk, and the trend per 5 kg/m² gain during that period of life was statistically significant (OR 1.30 [1.04-1.62]). This trend remained significant after adjustment for current BMI (OR per 5 kg/m² =1.29 [1.02-1.63], not shown). No association for BMI gain before 40 and after 50 years of age was observed.

We conducted analyses of the association between postmenopausal breast cancer and BMI or BMI changes after stratification by BMI at age 20, current age, and MHT use (Table 4). Postmenopausal breast cancer risk was associated with current BMI among women who were lean at age 20 (BMI age 20 < 18.5 kg/m²) but not among heavier women at that age (p interaction 0.20). In the same way, BMI gain 40-50 was more strongly associated with risk in lean women than in heavier women at age 20. Stratification by age at reference date (< 65 years, ≥ 65 years) showed that the risk of postmenopausal breast cancer was associated with BMI at age 50, current BMI, and BMI gain 40-50 only among women 65 years old or above (p interaction 0.07, 0.04 and 0.07, respectively). Table 4 also shows that the association between postmenopausal breast cancer and BMI gain 40-50 was apparent only among women who were not MHT users.

Further analyses were conducted according to the hormonal receptor status of the tumor, but no clear difference was observed between ER+ /ER- or PR+/PR- tumors (data not shown).

Discussion

We investigated the relationship between weight history throughout life and breast cancer risk after menopause. Our data indicated that weight gain at peri-menopause, particularly in the age period 40-50 years, was associated with postmenopausal breast cancer incidence. Weight gain in earlier periods of life was not associated with risk. We also suggested that the association between weight gain and postmenopausal breast cancer risk was stronger in women with low BMI in early adulthood, as compared to women in the normal range of weight during that period of life. In addition, the association of breast cancer with weight and weight gain was stronger in older post-menopausal women (≥ 65 years) and in non-current MHT users. These findings point to the importance of examining weight history over the lifetime to clarify the relationships between adiposity and breast cancer risk after the menopause.

Weight gain

Our findings confirmed that weight gain in adulthood increases the incidence of breast cancer after menopause [10, 11, 15, 17, 18]. When we included weight gain and current BMI in the same model, the association of breast cancer with weight gain remained unchanged, indicating that the effect of weight gain is independent of the current weight. We also observed that among fat women at reference date, only those who gained weight over the lifetime were at increased risk whereas lifelong overweighted women were not. These findings indicate that weight gain is a more important determinant of cancer after menopause than BMI close to the time of diagnosis.

It has also been hypothesized that timing of weight gain over the lifetime plays an important role in the risk of breast cancer after menopause [2, 10, 11, 18]. However, epidemiological evidence has been limited because many studies have assessed weight gain over long periods from early adulthood to the time of cancer diagnosis regardless of specific time periods. We reported that weight gain during the age range period 40-50, i.e. in late reproductive period, may be particularly harmful. These findings are consistent with previous studies [18, 19] that reported an increased risk of breast cancer among women who gained weight in middle adulthood, and point to the importance of controlling weight gain in that period of life.

We also found that the association of breast cancer with weight gain in the age range period 40-50 years was stronger in women above 65 years old than in younger postmenopausal women, suggesting a relatively long induction period between the timing of weight gain and the diagnosis of breast cancer [20]. Because of the correlation between pre- and post-menopausal weight, it is also possible that the beneficial effect of adiposity in premenopausal women on cancer risk may last for a few years and partly counterbalance the adverse effect of overweight in early post-menopause.

Weight in early adulthood

The hypothesis of an inverse association between body fatness during adolescence or young adulthood and postmenopausal breast cancer has been supported by findings from several investigations [10, 21-24] but not by all [17, 25, 26]. We found no overall association between postmenopausal breast cancer and body fatness at a young age, but our results suggested a stronger effect of weight gain among lean (BMI at age 20 < 18.5) than among normal or overweight women (BMI at age 20 \geq 18.5), although the interaction was not statistically significant. This hypothesis of an interaction between weight at a young age and weight gain at peri-menopause has been examined in a few studies, and our results are consistent with the Nurse's Health Study that reported an increased risk of postmenopausal breast cancer associated with weight gain throughout life restricted to women with BMI below 21 kg/m² at age 18 years [11]. Several mechanisms may explain why women who are lean in adolescence or early adulthood and gain weight later in life might be more vulnerable to the adverse consequences of adiposity compared with women who remained heavy since puberty or women who stay slim throughout the life. First, it was shown that pre-pubertal girls with low weight have a higher prevalence of high mammographic breast density as adults [27], and mammographic density is one of

the strongest known risk factors for breast cancer [28]. It has also been postulated that low level of fat in the mammary gland may alter breast tissue maturation, making the breast tissue more susceptible to carcinogenic stimuli throughout the life among women who are leaner during early adulthood [13, 29]. The interaction between low weight at a young age and adiposity in middle adulthood may also reflect the fact that women who were lean during adolescence or early adulthood do not benefit from adiposity in early life that is ultimately protective against breast cancer. This result demonstrates the importance of examining lifelong weight history to elucidate the relationship between breast cancer and adiposity.

Current MHT use

Many studies have shown that the association of body fatness with postmenopausal breast cancer risk was modified by use of menopausal hormone therapy (MHT), with a positive association visible only among non MHT users [8, 11, 15, 17, 24]. In our study, the association with BMI gain between 40 and 50 years was also seen only among non-current MHT users. This modification effect may be explained by the increased levels of circulating estrogens due to exogenous hormone use that may obscure the effect of adiposity on breast cancer.

Study strengths and limits

In this study, incident breast cancers were identified in two areas with well-defined populations with regard to time and place, using active real-time search in the main cancer hospitals of each area. Controls were carefully selected from the study base controlling for possible differential participation rates across SES categories. In addition, all potentially important confounders were taken into account in the analysis.

The main limitation of the present investigation stands in the self-reported and recalled history of height and weight. In a review of studies examining the accuracy of self-reported height and weight, it was shown that height tended to be overestimated and weight to be underestimated by the women [30], although mean variations between self-reported and measured values were small. If this applies to the women in our study, then the BMI and the prevalence of overweight at any age should be underestimated. However, misclassification due to self-reported values should be non-differential. Misclassification due to recalled weight at younger ages may also have occurred. In a study among nurses comparing the recalled weight at age 18 with records of physical examinations conducted at school, a high correlation between recalled and measured weight was observed [31], but differences were more profound with longer recall. In our analyses, stratification on only two groups for BMI at age 20 should have overcome the effects of measurements errors effect. Although definite conclusions should be made with caution, the main findings of the present study were in line with expectations and with those of studies based on actual weight measurements [18]. We thus believe that the main conclusions of our study are valid.

Conclusion

We showed that history of weight gain is an important determinant of breast cancer incidence in postmenopausal women, and our findings point to the importance of controlling for weight gain in middle aged-women. The possible role of low body weight in adolescence or young adulthood in breast cancer risk after menopause should be further examined.

List of abbreviations:

BMI: Body Mass Index

MHT: Menopausal Hormone Therapy

OR: Odds Ratios

ER: Estrogen Receptor

PR: Progesterone Receptor

SES: Socio-Economic Status

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution: PG is the CECILE study PI and supervised the data analysis. ECD conducted the statistical analysis and drafted the manuscript. TT, AA, MS, PA, PK participated in data collection, and in the data analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements: This study was supported by grants from the Fondation de France, the French National Institute of Cancer (INCa), The National League against Cancer, the National Agency for Environmental and Occupational Health and Food Safety (ANSES), the National Agency for Research (ANR), and the Association for Research against Cancer (ARC)

Reference List

1. Michels KB, Terry KL, Willett WC: Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Archives of internal medicine* 2006, 166(21):2395-2402.
2. Friedenreich CM: Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 2001, 10(1):15-32.

3. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, Stanczyk FZ, Stephenson HE, Falk RT, Miller R et al: Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 2003, 95(16):1218-1226.
4. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Rollison DE, Dorgan JF, Brinton LA, Overvad K et al: Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *British journal of cancer* 2011, 105(5):709-722.
5. Bulun SE, Chen D, Moy I, Brooks DC, Zhao H: Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2012, 23(2):83-89.
6. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L et al: Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology* 2000, 152(6):514-527.
7. Wada K, Nagata C, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Wakai K, Tsuji I, Sugawara Y, Mizoue T, Tanaka K et al: Body mass index and breast cancer risk in Japan: a pooled analysis of eight population-based cohort studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014, 25(2):519-524.
8. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC: Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1997, 278(17):1407-1411.
9. Bissonauth V, Shatenstein B, Fafard E, Maugard C, Robidoux A, Narod S, Ghadirian P: Weight History, Smoking, Physical Activity and Breast Cancer Risk among French-Canadian Women Non-Carriers of More Frequent BRCA1/2 Mutations. *Journal of cancer epidemiology* 2009, 2009:748367.
10. Ahn J, Schatzkin A, Lacey J, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams K, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck A, Leitzmann M: Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Archives of internal medicine* 2007, 167(19):2091-2102.
11. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE: Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006, 296(2):193-201.
12. Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE: Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2004, 13(2):220-224.
13. Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S, Japan Public Health Center-based Prospective Study G: Body weight at age 20 years, subsequent weight change and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status--the Japan public health center-based prospective study. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2011, 129(5):1214-1224.
14. Krishnan K, Bassett JK, Macinnis RJ, English DR, Hopper JL, McLean CA, Giles GG, Baglietto L: Associations between weight in early adulthood, change in weight and breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2013.
15. Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K, Boeing H, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Key TJ, Allen NE, Khaw KT et al: Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (Clavel-Chapelon and E3N-Epic). *British journal of cancer* 2005, 93(5):582-589.
16. Canchola AJ, Anton-Culver H, Bernstein L, Clarke CA, Henderson K, Ma H, Ursin G, Horn-Ross PL: Body size and the risk of postmenopausal breast cancer subtypes in the California Teachers Study cohort. *Cancer causes & control : CCC* 2012.
17. Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE: Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2004, 13(2):220-224.
18. Alsaker MD, Janszky I, Opdahl S, Vatten LJ, Romundstad PR: Weight change in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer: the HUNT study of Norway. *British journal of cancer* 2013, 109(5):1310-1317.
19. Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, Bisschop CN, Monninkhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Berentzen TL, Overvad K, Tjønneland A et al: Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *International journal of cancer* 2014.
20. Macinnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG: Body size and composition and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American*

Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2004, 13(12):2117-2125.

21. Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, Kakizaki M, Kakugawa Y, Nishino Y, Ishida T, Fukao A, Tsuji I, Ohuchi N: Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study. *British journal of cancer* 2010, 103(9):1443-1447.

22. Berstad P, Coates RJ, Bernstein L, Folger SG, Malone KE, Marchbanks PA, Weiss LK, Liff JM, McDonald JA, Strom BL et al: A case-control study of body mass index and breast cancer risk in white and African-American women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2010, 19(6):1532-1544.

23. Baer H, Tworoger S, Hankinson S, Willett W: Body fatness at young ages and risk of breast cancer throughout life. *American journal of epidemiology* 2010, 171(11):1183-1194.

24. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KL, Muti PC et al: Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer causes & control : CCC* 2002, 13(8):741-751.

25. Krishnan K, Bassett JK, Macinnis RJ, English DR, Hopper JL, McLean CA, Giles GG, Baglietto L: Associations between weight in early adulthood, change in weight, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2013, 22(8):1409-1416.

26. Eng SM, Gammon MD, Terry MB, Kushi LH, Teitelbaum SL, Britton JA, Neugut AI: Body size changes in relation to postmenopausal breast cancer among women on Long Island, New York. *American journal of epidemiology* 2005, 162(3):229-237.

27. Lope V, Pérez-Gómez B, Moreno MP, Vidal C, Salas-Trejo D, Ascunce N, Román IG, Sánchez-Contador C, Santamariña MC, Carrete JA et al: Childhood factors associated with mammographic density in adult women. *Breast cancer research and treatment* 2011, 130(3):965-974.

28. McCormack VA, dos Santos Silva I: Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006, 15(6):1159-1169.

29. Baer HJ, Colditz GA, Rosner B, Michels KB, Rich-Edwards JW, Hunter DJ, Willett WC: Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. *Breast cancer research : BCR* 2005, 7(3):25.

30. Engstrom JL, Paterson SA, Doherty A, Trabulsi M, Speer KL: Accuracy of self-reported height and weight in women: an integrative review of the literature. *Journal of midwifery & women's health* 2003, 48(5):338-345.

31. Troy LM, Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: The validity of recalled weight among younger women. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 1995, 19(8):570-572.

Table 1: Distribution of cases and controls by age, study area and according to established risk factors of breast cancer

	Cases (n=739)		Controls (n=815)		OR ^a	95% CI
	N	%	N	%		
Study area (département)						
Côte d'Or	235	31.8	284	34.8		
Ille-et-Vilaine	504	68.2	531	65.2		
Age (years)						
35-44	1	0.1	2	0.2		
45-54	121	16.4	142	17.4		
55-64	347	47	356	43.7		
65-74	270	36.5	315	38.7		
Family history of breast cancer in first degree relatives						
No	604	81.7	715	87.7	1	ref
Yes	135	18.3	100	12.3	1.62	[1.22-2.16]
Age at menarche (years)						
≤ 11	131	18	122	15.2	1	ref
12	179	24.7	172	21.4	0.98	[0.71-1.35]
13	155	21.3	174	21.6	0.82	[0.59-1.15]
14	143	19.7	165	20.5	0.81	[0.58-1.13]
≥ 15	118	16.3	172	21.4	0.63	[0.45-0.89]
Parity						
Nulliparous	79	10.7	50	6.1	1	ref
1 FTP ^b	109	14.7	113	13.9	0.61	[0.39-0.95]
2 FTP	279	37.8	270	33.1	0.65	[0.44-0.96]
3 FTP	183	24.8	245	30.1	0.46	[0.31-0.69]
≥ 4 FTP	89	12	137	16.8	0.41	[0.26-0.64]
Age at first FTP² among parous women (years)						
<22	185	28	252	32.9	1	ref
22-24	196	29.7	252	32.9	1.07	[0.82-1.40]
25-27	141	21.4	167	21.8	1.16	[0.86-1.56]
>27	138	20.9	94	12.3	2.02	[1.46-2.81]
Breastfeeding among parous women (weeks)						
never	349	53.5	399	52.2	1	ref
<26	224	34.4	261	34.2	1.03	[0.82-1.31]
26-52	54	8.3	67	8.8	0.97	[0.66-1.43]
>52	25	3.8	37	4.8	0.82	[0.48-1.40]
Age at menopause^c(years)						
<48	105	22.7	115	22.9	1	ref
48-50	136	29.4	157	31.2	0.85	[0.59-1.23]
51-53	133	28.8	126	25	1.03	[0.71-1.50]
≥ 54	88	19	105	20.9	0.82	[0.54-1.23]
Current MHT use						
No	589	79.7	690	84.7	1	ref
Yes	150	20.3	125	15.3	1.44	[1.10-1.88]
Height^d (cm)						
<158	187	25.4	230	28.2	1	ref
158-161	188	25.5	198	24.3	1.25	[0.94-1.67]
162-165	172	23.3	223	27.4	1.03	[0.77-1.38]
≥ 166	190	25.8	164	20.1	1.63	[1.21-2.20]

^a Odds ratios adjusted for age, study area, and other breast cancer risk factors,

^b FTP: full-term pregnancy

^c 277 cases and 312 controls had undetermined age at menopause

^d Quartiles of height

Table 2: Mean values or proportion of exposed women for selected variables by categories of current BMI in control women only.

	Current BMI			p ^a
	< 25 (n=428)	25-30 (n=245)	≥ 30 (n=141)	
Mean current BMI (kg/m2) (sd)	22.0 (1.9)	27.2 (1.4)	34.2 (4.2)	<0.0001
Mean BMI at age 20 (kg/m2) (sd)	20.1 (2.3)	20.9 (2.6)	22.5 (3.2)	<0.0001
Mean BMI change from age 20 to current age (kg/m2) (sd)	1.9 (2.8)	6.3 (2.9)	11.8 (5.1)	<0.0001
Mean BMI change from age 20 to 40 (kg/m2) (sd)	0.6 (2.4)	2.3 (2.3)	4.6 (4.7)	<0.0001
Mean BMI change from age 40 to 50 (kg/m2) (sd)	0.6 (1.7)	1.5 (2.2)	2.9 (4.4)	<0.0001
Mean BMI change from age 50 to current age (kg/m2) (sd)	0.6 (2.0)	2.5 (2.5)	4.5 (4.7)	<0.0001
Mean number of children (n) (sd)	2.2 (1.1)	2.5 (1.1)	2.6 (1.1)	<0.0001
Mean age at menarche (years) (sd)	13.4 (1.7)	13.0 (1.7)	13.1 (1.9)	0.0077
Mean age at first full term pregnancy (sd)	23.9 (3.6)	23.1 (3.9)	22.9 (3.8)	0.0079
MHT use (%)	54.2%	53.9%	42.6%	0.0446
Ever physical activity (%)	73.5%	65.6%	53.2%	<0.0001
Ever smoked tobacco (%)	33.0%	26.2%	26.5%	0.1176
Ever drink alcohol (%)	27.3%	31.8%	27.7%	0.4416
Educational level ≥ high school (%)	37.4%	22.9%	21.3%	<0.0001

^a ANOVA

Table 3: Odds ratios of breast cancer for BMI at different ages and for BMI changes

	Cases (n=739)	Controls (n=815)	OR ^a	95% CI	p trend
BMI at age 20					
<18.5	146	150	1.09	[0.83-1.42]	
[18.5-25[527	587	1	ref	
≥ 25	47	54	0.96	[0.63-1.46]	
Per 5 kg/m2			1.04	[0.86-1.25]	0.7
BMI at age 50					
<18.5	34	29	1.13	[0.67-1.93]	
[18.5-25[461	510	1	ref	
[25-30[147	162	1.04	[0.80-1.36]	
≥ 30	59	65	1.07	[0.72-1.59]	
Per 5 kg/m2			1.07	[0.94-1.22]	0.28
Current BMI					
<18.5	15	21	0.7	[0.34-1.41]	
≥18.5 <25	374	407	1	ref	
≥25 <30	223	245	1.03	[0.81-1.31]	
≥ 30	125	141	1.04	[0.77-1.39]	
Per 5 kg/m2			1.03	[0.93-1.14]	0.61
BMI change from age 20 to current age					
<1 kg/m2	209	224	1	ref	
≥1 < 2 kg/m2	140	148	1.09	[0.80-1.49]	
≥2 < 3 kg/m2	126	136	1.08	[0.78-1.48]	
≥ 3 kg/m2	245	283	1.01	[0.78-1.33]	
Per 5 kg/m2			1.02	[0.91-1.13]	0.76
BMI change from age 20 to 40					
<1 kg/m2	306	338	1	ref	
≥1 < 2 kg/m2	146	140	1.25	[0.93-1.67]	
≥2 < 3 kg/m2	94	92	1.14	[0.81-1.59]	
≥ 3 kg/m2	150	202	0.88	[0.67-1.16]	
Per 5 kg/m2			0.89	[0.74-1.06]	0.19
BMI change from age 40 to 50					
<1 kg/m2	329	396	1	ref	
≥1 < 2 kg/m2	146	157	1.13	[0.85-1.49]	
≥2 < 3 kg/m2	77	77	1.3	[0.90-1.88]	
≥ 3 kg/m2	131	121	1.39	[1.02-1.88]	
Per 5 kg/m2			1.30	[1.04-1.62]	0.02
BMI change from age 50 to current age					
<1 kg/m2	310	321	1	ref	
≥1 < 2 kg/m2	124	139	0.98	[0.72-1.32]	
≥2 < 3 kg/m2	88	101	0.93	[0.66-1.31]	
≥ 3 kg/m2	179	205	0.97	[0.74-1.28]	
Per 5 kg/m2			1.00	[0.83-1.20]	0.99

^a Odds ratio adjusted for study area, age, age at menarche, parity, age at first full-term pregnancy, breastfeeding, family history of breast cancer, oral contraceptive use, current use of MHT

Table 4: Odds ratios for breast cancer according to BMI and BMI changes, stratified by BMI at age 20, age at reference date and MHT use

	BMI at age 20 < 18.5 kg/m ² (146 cases / 150 controls)			BMI at age 20 ≥ 18.5 kg/m ² (574 cases / 641 controls)			p interaction
	OR ^{vii}	95% CI	p trend	OR	95% CI	p trend	
BMI at age 50	1.31	[0.86-2.00]	0.21	1.08	[0.94-1.25]	0.28	0.57
Current BMI	1.40	[1.01-1.95]	0.04	1.00	[0.89-1.12]	0.99	0.20
BMI change, age 20-40	1.04	[0.60-1.81]	0.90	0.86	[0.71-1.04]	0.12	0.46
BMI change, age 40-50	1.90	[1.04-3.47]	0.04	1.26	[0.98-1.61]	0.07	0.39
BMI change, age 50 to current age	1.53	[0.93-2.52]	0.10	0.94	[0.77-1.15]	0.58	0.39

	Age < 65 y (469 cases / 500 controls)			Age ≥ 65 y (270 cases / 315 controls)			p interaction
	OR ^a	95% CI	p trend	OR	95% CI	p trend	
BMI at age 20	1.02	[0.80-1.30]	0.87	1.12	[0.82-1.54]	0.47	0.65
BMI at age 50	1.02	[0.87-1.19]	0.85	1.30	[1.02-1.66]	0.03	0.07
Current BMI	0.94	[0.82-1.08]	0.40	1.21	[1.01-1.44]	0.04	0.04
BMI change, age 20-40	0.84	[0.67-1.04]	0.11	1.04	[0.74-1.46]	0.84	0.26
BMI change, age 40-50	1.20	[0.93-1.55]	0.16	1.88	[1.17-3.05]	0.01	0.07
BMI change, age 50 to current age	0.92	[0.70-1.19]	0.52	1.06	[0.82-1.38]	0.64	0.62

	Current MHT users (150 cases / 125 controls)			Non MHT users (589 cases / 690 controls)			p interaction
	OR ^{viii}	95% CI	p trend	OR	95% CI	p trend	
BMI at age 20	0.96	[0.55-1.71]	0.90	1.04	[0.85-1.27]	0.73	0.93
BMI at age 50	1.02	[0.67-1.53]	0.94	1.08	[0.94-1.24]	0.26	0.64
Current BMI	1.04	[0.76-1.42]	0.82	1.03	[0.92-1.16]	0.55	0.92
BMI change, age 20-40	1.15	[0.67-1.97]	0.62	0.87	[0.72-1.06]	0.17	0.88
BMI change, age 40-50	1.04	[0.50-2.16]	0.92	1.34	[1.06-1.70]	0.01	0.34
BMI change, age 50 to current age	1.00	[0.58-1.74]	0.99	1.00	[0.82-1.22]	0.99	0.73

^{vii} Odds ratio are calculated for each increment of 5 kg/m² and are adjusted for study area, age, age at menarche, parity, age at first full-term pregnancy, breastfeeding, family history of breast cancer, oral contraceptive use, current use of MHT

^{viii} Odds ratio are calculated for each increment of 5 kg/m² and are adjusted for study area, age, age at menarche, parity, age at first full-term pregnancy, breastfeeding, family history of breast cancer, oral contraceptive use

Résumé

Ce travail de thèse permet d'une part de décrire de l'utilisation des traitements hormonaux en France et d'éclaircir leur rôle dans le risque de cancer du sein, et d'autre part de préciser le rôle de l'IMC et de ses variations dans le risque de cancer du sein chez les femmes pré et post-ménopausées. L'étude cas-témoins CECILE réalisée entre 2005 et 2007 dans 2 départements français, a permis de montrer que seule la prise récente de traitements hormonaux à base de progestatifs de synthèse était associée à une augmentation du risque de cancer du sein. L'absence d'effet délétère de la progestérone naturelle sur le risque de cancer du sein est la 1^{ère} confirmation à ce jour des précédents résultats de la cohorte E3N. En outre, notre étude suggère que le risque de cancer du sein pourrait être modulé selon le type de progestatif de synthèse utilisé. Ces résultats ouvrent une perspective intéressante dans le cadre de la prescription de traitements hormonaux, mais restent néanmoins à compléter. Notre étude a montré qu'un IMC élevé ou un gain de poids étaient associés négativement avec le risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées. Chez les femmes ménopausées, nous avons précisé les relations existant entre le gain de poids et le risque de cancer du sein, et suggéré qu'un gain de poids pendant la période précédant la ménopause pouvait être plus favorable à la survenue de cancer du sein en post-ménopause.

Unité INSERM 1018 - Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP)

Equipe 6 : Epidémiologie des Cancers, Gènes et Environnement

16 avenue Paul Vaillant-Couturier 94807 Villejuif cedex

Email : emilie.cordina@inserm.fr Tel: 33 (1) 45 59 51 44